Prof. PIETRO CASTELLINO

S
583

DELL'EMOLISI E DELLA DIFESA ANTIEMOLITICA EPATICA

CONTRIBUTI ALLO STUDIO DELLA PATOGENESI E TERAPIA DELL'ANEMIA PERNICIOSA E PERNICIOSIFORME

(Discorsi e comunicazioni al XXXV Congresso della Società di Medicina Interna - Genova, Ottobre 1929)

Estratto da " *Folia Medica* ,, n. 1, 1930

NAPOLI
TIPOGRAFIA ALFONSO PANARO
VIA FORNO VECCHIO, 28
1930 - VIII

Prof. PIETRO CASTELLINO

DELL'EMOLISI E DELLA DIFESA ANTIEMOLITICA EPATICA

CONTRIBUTI ALLO STUDIO DELLA PATOGENESI E TERAPIA DELL'ANEMIA PERNICIOSA E PERNICIOSIFORME

(Discorsi e comunicazioni al XXXV Congresso della Società di Medicina Interna - Genova, Ottobre 1929)

Estratto da " *Folia Medica* ,, n. 1, 1930

NAPOLI
TIPOGRAFIA ALFONSO PANARO
VIA FORNO VECCHIO, 28
1930 - VIII

Nel XXXV Congresso della Società di Medicina Interna, che ebbe luogo in Genova nell' ottobre scorso, il prof. Micheli di Torino svolse la *Relazione* affidatagli sulle *splenomegalie emolitiche*.

Per quanto all'illustre Clinico sia universalmente riconosciuta una particolare competenza nello studio e nelle illustrazioni di queste affezioni, alle cui conoscenze egli e la sua Scuola portarono contributi di alto valore, pure egli non potè nascondere le grandi difficoltà che gli si affacciavano per le vivissime controversie che tuttora regnano nelle interpretazioni circa la patogenesi di coteste forme, i fattori emolitici che le caratterizzano, la parte maggiore o minore che vi svolge la milza nel determinarle, i caratteri clinici ematologici che le definiscono e le distinguono.

Se non può dirsi — come lo dimostra la vivace discussione che le di lui conclusioni promossero — che queste divergenze siano state appianate e che tutte le asperità del complicato argomento siano state superate — e ciò non sarebbe stato possibile umanamente — gli è certo però che il Relatore non venne meno, anche in questa ardua prova, alla alta sua reputazione di studioso colto di questi problemi e di critico oculato e sottile nel rilievo dei caratteri differenziali delle varie sindromi, come del pari nello schema da lui proposto di una loro chiara ed ordinata sistematizzazione.

Come abbiamo detto, la discussione, mantenutasi sempre alta, serena ed obbiettiva, fu molto vivace e, per merito dello stesso Relatore e per la autorità di quanti intervennero nel dibattito, assai interessante e dotta, lo che conferì nuove e preziose illuminazioni alla conoscenza degli ardui problemi.

Togliamo dall' ampio commento illustrativo dei lavori del Congresso, pubblicato nel « *Giornale d'Italia* » dal suo Redattore Scientifico, dott. Fraschetti, questo tratto che si riferisce alla parte presa in detta circostanza dal prof. Castellino:

« Tra la più viva attenzione degli astanti fu ascoltata poi la parola faconda e densa di pensiero biologico del clinico napoletano Pietro Ca-

stellino, che, facendo omaggio al Relatore prof. Micheli dei suoi altissimi meriti, non potè fare a meno di penetrare profondamente questo arduo problema dell'*emolisi*, che è carattere clinico e fisiopatologico fondamentale di gran parte delle emopatie ed in altissima misura particolarmente dell'anemia perniciosa genuina e di tutte le anemie perniciosiformi; per lo che in coteste forme essa va studiata nei meccanismi patogenetici che la determinano.

Ed a tal proposito, il Prof. Castellino, intervenendo per la prima volta nel lungo dibattito che nella Stampa Medica Internazionale si svolse e tuttavia continua, sia sulle interpretazioni dei sintomi clinici e dei fattori patogenetici della malattia, ritornati novellamente in discussione dopo il grande successo della terapia epatica, sia nelle dibattute polemiche circa la priorità della concezione ormonoterapica— nelle quali, in verità, gli italiani vi hanno fatto una assai brutta figura, essendo stati quelli per lo appunto che, per la solita miseria del campanalismo scientifico, nostra insanabile piaga, hanno tentato di far mostra di ignorare il valore del contributo portato dal Clinico Napoletano, quale gli viene invece universalmente riconosciuto dalla stampa francese, tedesca, inglese e perfino, gli è *un colmo*, da quella americana — ebbe modo di ricordare come Egli fin dai primi studi giovanili perseguendo questo arduo problema della patologia avesse messo in evidenza l'importanza fondamentale che spetta al fegato nella costellazione fisiopatologica di queste malattie, in quanto che sono appunto le correlazioni tra fegato e midollo delle ossa l'ambiente determinante della emopoiesi adulta e sono le anomalie del fegato, che si esprimono quasi sempre in un'insufficiente differenziazione morfologica e funzionale di esso, il momento determinante dell'anemia. Infatti queste anomalie decorrono di pari passo con un'insufficiente attività ormonica del fegato che si risolve in un più debole stimolo della funzione emopoietica del midollo delle ossa ed in una depressione di quella attività antiemolitica che al fegato fisiologicamente devesi riconoscere.

« Sono questi i fondamenti da Lui enunciati da oltre un ventennio e sulla guida dei quali Egli molto tempo prima dei contemporanei autori americani (il Whipple ed il Minot ed altri) dettò la cura biologicamente più opportuna delle anemie: la opoterapia epatica dell'anemia. Per la dignità del nostro Paese più che per ambizione Sua personale è giusto che Egli abbia rivendicato la priorità di questo metodo curativo impostato su concetti più razionali e più esatti di quelli che ispirano la pretesa scoverta degli autori americani.

« La parola del Castellino, come al solito, elegante e colorita, ma ispirata ad una giustificata commozione, destò la più calorosa ovazione dell'uditorio ».

Data la grande importanza di tutti questi problemi e particolarmente per il fatto che soltanto nella circostanza del Congresso — tribuna libera ed aperta a tutte le discussioni, e facile alla espressione di tutti i dissensi, di tutte le discrepanze, di tutti i contrasti, occasione fatta ancora più propizia dal trovarsi all'ordine del giorno il tema per lo appunto concernente l'*anemia perniciosa progressiva* — il Maestro, rompendo il lungo silenzio, si

riservò di intervenire colla Sua parola incisiva, chiara, senza reticenze de ambagi di sorta, flagellatrice nei momenti più passionati, di quanti avevano tradito scientemente la verità e la Scuola, nel simulare di ignorare la priorità ed il portato del contributo degli studj italiani, per tutto questo complesso di ragioni noi abbiamo ritenuto doveroso, anche per invito di moltissimi nostri lettori e colleghi, di pubblicare i due discorsi da Lui pronunciati in detta riunione, inserendovi il testo delle comunicazioni che aveva deciso di svolgere nel Congresso ed i cui temi erano stati pubblicati nel programma dei lavori.

Prof. **P. M. Franco**

*
* *

I. Seduta.

(Presidenza Prof. G. B. Queirolo)

(Dopo la Relazione Micheli e dopo la discussione da parte dei Proff. Pende, Ferrata, Greppi, Cesa-Bianchi, Bastai, ecc.)

Prof. Castellino Pietro. — Sembra all' O. che le critiche alquanto vivaci che sono state rivolte all'esimio Relatore, il quale indubbiamente ha svolto il suo tema con quella larga competenza che gli è universalmente riconosciuta, derivino, in verità, più che dalle conclusioni cui egli venne, dalla difficoltà inerente al tema medesimo, tuttora agitato da discrepanze, talune sostanzialmente divergenti, che separano i cultori di questi complessi ed oscuri problemi.

Egli non intende di difendere la di lui Relazione, poichè, a leggerla attentamente, appare evidente come alle obbiezioni rivoltegli già avesse, prevedendole, con lodevole prudenza anticipatamente risposto.

Invero, l'egregio collega Prof. Pende ha contestato, entrando ad esaminare la importanza della funzione emolitica della milza, tale sua presunta attività, messa in dubbio da Jolly, da Strisower e Goldschmidt, che riscontrarono che il siero della vena splenica non possedeva proprietà emolitiche e con più numerosi ed efficaci argomenti, recentemente dal Lauda. Onde, parrebbe, secondo le deduzioni di quest'ultimo autore, (analoghe a quelle di Paton e Goodal, di Glauckler, di Bain e specialmente di Kaznelson per ciò che riguarda i globuli bianchi e particolarmente le piastrine, dei quali elementi essa sarebbe la tomba, donde la funzione trombocitolitica attribuitale e la causa della trombocitopenia e leucopenia essenziale) doversi per poco ritornare alle antiche concezioni del Tigri del 1848 ed a quelle del Ponfick del 1880, secondo le quali l' organo sarebbe da considerarsi nulla di più di un luogo di deposito di globuli rossi vecchi od alterati, ove verrebbero a disfarvisi, senza intervento attivo del viscere, che ingrandirebbe (definendosi tale aumento di *natura spodogena*) in causa dei detriti globulari, abnormemente quivi depositatisi nel corso di gravi processi emolitici. E verso questa concezione è ritornato del pari recentemente il Widal.

La dottrina che il Clinico di Genova ha così brillantemente espressa — che si avvalora di analoghe deduzioni del Bain, del Lepique, di Paton e Goodal, di Sérégé, di Foix e Salin, di Vitali, ecc. i quali portano tutti più o meno, se non a decapitare completamente la milza da una attività emolitica, a ridurla, in tale processo, ad una posizione subordinata — ha indubbiamente una grande presunzione di verità. Onde l'O. vi accede anch'Egli con ferma convinzione, avendo, nelle proprie esperienze, constatato che, pur potendo la milza in taluni particolari condizioni patologiche raggiungere una influenza nel senso di una vera emolisi, invece allo stato normale essa si limita a quella attitudine che il Bottazzi definì con acconcia parola *emocatatonistica* — e che consiste, supposizione accettata anche da Eppinger, nella dissociazione dell'emoglobina dallo stroma, diminuendo l'attività che per essa hanno i globuli rossi, già minati nella loro resistenza osmotica, come vuole Rautmann, per cui si fanno più accessibili alla ulteriore elaborazione da parte del fegato—non perciò adunque, dotata di quell' attività emolitica, cui da molti — come Turno, Toti, Hunter, Bayer, Morawitz, per citare i più spinti — s'intese elevarla quasi ad esclusiva sede e causa del disfacimento globulare che anche in condizioni fisiologiche regolarmente si svolge.

Egli, infatti opina (dopo aver conceduto che alla milza spetti un'ingerenza magari di ordine subordinato, ma innegabile nel processo emolitico) che solo in condizioni particolari di speciali stati morbosi l'organo raggiunga quella vivissima capacità emolitica che la può fare sede e cagione di profonda disfunzione del sangue quale si avvera in talune sindromi, nelle quali sì spiccata alterazione non può non mettersi a carico di una patogenesi splenica.

L' O. riferisce alcune sue esperienze le quali dimostrano che, anche in condizioni fisiologiche il circolo venoso splenico sia ricco di emolisine, le quali in guisa enormemente maggiore si fanno in quei processi morbosi sperimentali in cui la milza venga alterata o fortemente stimolata. Se si attinge dalla vena splenica il sangue con un comune ago di siringa innestato ad un tubo di vetro paraffinato, con ampolla mediana sufficientemente capace, e questo a sua volta, mercè un piccolo tubo di cautchiù, in rapporto con una comune siringa; poscia si aspira, dopo pochi istanti, il siero separatosi, (e ciò tanto da un animale fresco, e preferibilmente il coniglio, che da altro la cui milza sia stata iniettata di una soluzione acquosa di alcune gocce di oleato di potassio (1 %); oppure se il sangue venga attinto dalla vena splenica dopo iniezione in essa di estratto splenico, quando capita di averlo, di milza umana malata; od ancora dopo scariche elettriche; o finalmente, dopo iniezioni adrenaliniche infra-tissurali) e si confrontano gli atteggiamenti emolitici dei due sieri, (quello separatosi dal sangue attinto dal circolo venoso splenico in condizioni normali, e quello negli anzidetti esperimenti), si trova che quest' ultimo è fortissimamente emolitico, il primo ancora tale, ma in grado molto minore, mentre però esso, a sua volta, è molto più del siero attinto dal sangue della circolazione venosa generale.

L'iniezione nella milza di estratto epatico, ha—cosa assai strana, essendo il fegato organo principale della emocateresi, come lo addita il fatto che ad onta del-

l'ablazione totale della milza, la secrezionei balire continua a formarsi senza apprezzabili modificazioni—capacità inibitrici sulla milza di fronte alle sue attitudini emolitiche. Anche in confronto all'estratto pancreatico, che è fortemente emolitico, l'aggiunta di succo epatico svolge analoga attitudine. Secondo l'O., nel fegato devono adunque considerarsi due opposte funzioni da tal punto di vista, una emocateretica in analogia a quella catatonistica dello splene, ed una—su cui egli dichiara di ritornare più tardi — improntata alla difesa antiemolitica. Ciò porterebbe a riconoscere, da tal punto di vista, un antagonismo tra milza e fegato. Tale antagonismo si constata del pari per ciò che si riferisce alla emopoiesi, secondo Klemperer ed Hirschfeld.

Ora, in una formula molto sintetica, di tal contrasto di opinioni, circa la importanza emolitica della milza, il Micheli ci ha già nella sua Relazione precedentemente avvertiti; sebbene egli non manchi, d'altra parte, di prendere deciso partito a favore della concezione che riconosce detto viscere quale strumento tanto dell'emolisi patologica che fisiologica.

L'O. conclude su questo punto, convenendo perciò col Prof. Micheli, soltanto in quello che si riferisce all'importanza della milza nell'emolisi patologica in talune profonde sue alterazioni, nelle quali la capacità emolitica normale viene in guisa più o meno intensa esaltata; ma esprimendo delle riserve — ed in ciò di accordo col Pende — quando si voglia considerare l'organo come sede della emolisi fisiologica, la quale funzione, a suo modo di pensare, è prevalentemente da attribuirsi ad ufficio del fegato.

Dopo ciò, viene a discutere la seconda delle obbiezioni che furono rivolte al Prof. Micheli: e cioè sui criteri da lui adottati nella sistemazione proposta circa le varie forme delle sindromi *emolitiche splenomegaliche*.

Indubbiamente la classificazione prospettata dal Relatore presta il fianco a delle critiche, poichè essa porta già con sè un vizio di origine, in quanto pone la splenomegalia quale elemento fondamentale su cui si svolgono i processi emolitici. Ma anche tale obbiezione è stata dal Relatore, con quell' acuto e vigile senso clinico che gli è proprio, efficacemente parata. Poichè, egli addita—là ove discute del titolo del tema quale gli venne proposto (nella sua formulazione non corretto, in verità) di *splenomegalie emolitiche*—la possibilità di non pochi equivoci, onde ci informa, per quanto possibile meglio scansarli, di essersi prevalentemente polarizzato a fissare, per ogni quadro morboso individualizzato, le principali caratteristiche cliniche, ematologiche, biologiche, istologiche, che gli son proprie e che costituiscono, nel loro complesso, quel substrato concreto vero e di efficace pratica applicativa, in che il medico si polarizza nell' apprezzamento della differenziazione diagnostica a riguardo di ciascuna sindrome.

Abbenchè il Relatore avverta modestamente che tale sua classificazione vuole essere apprezzata quale un'ipotesi di lavoro, e mercè la quale si intende porre un certo quale ordine nel caos che regna nelle sistematizzazioni scientifiche e cliniche di queste complesse affezioni, del suo sforzo deve tenersi molto conto, poichè — a mente dello Oratore — già il criterio da cui il Micheli è partito si ispira a riconoscere, quale elemento fondamentale dello schema proposto, le caratteristiche ematiche, onde già un certo quale ordine, nella trama dell'aggrovigliata matassa, comincia a profilarsi.

L' O. poi passa a dare spiegazione di una frase che gli occorse poc' anzi di dire, e nella quale, in fondo, trova consenziente lo stesso Relatore, là dove questi avverte come assai meglio risponderebbe a rigore la denominazione di *anemie emolitiche splenomegaliche* anzichè quella di *splenomegalie emolitiche*, in quanto quest' ultima viene ad implicare il giudizio di un'attività emolitica primitiva della milza, che non è sempre riconoscibile, e che anzi, sono parole dello stesso Micheli, « non è senz'altro ammissibile in alcune forme emolitiche primitive e sintomatiche ».

Vi sono, in vero, dei quadri morbosi, nel cui nosografismo precede un tumore di milza, che rappresenta— nel concerto degli altri sintomi costituenti il complesso fenomenologico della fattispecie, per l' entità dello sviluppo da esso raggiunto—l' elemento sintomatico fondamentale, senza che, a diritto, vi si debba connettere una chiara ed evidente correlazione emopatica. Nel trascorrere del tempo, lungo la evoluzione del morbo in causa, manifestazioni emolitiche entrano in iscena, e la cui patogenesi potrebbe addebitarsi a vari fattori, ma la cui indagine circa la loro natura il medico spesso trascura, proclive a porla a carico della milza, ossessionato dal tumore splenico, il quale, come si è detto, può intervenire nell'evoluzione della sindrome, come del pari essere perfettamente estraneo.

Il criterio discriminativo è difficile a stabilirsi, onde allora per lo appunto si corre con facilità alla diagnosi di *splenomegalia emolitica*, che appare sufficientemente legittimata dalla consociazione dei due processi: emolisi e splenomegalia e dalle consuetudine a ritenerli connessi.

Occorre considerare che come vi hanno anemie perniciose ed anemie perniciosiformi (a base emolitica) con splenomegalie primitive, e del pari itteri emolitici tipo Minkowski-Chauffard con splenomegalia costituzionale, d' altra parte vi hanno anemie perniciose ed anemie perniciosiformi, con le loro peculiari tipiche caratteristiche ematologiche, senza splenomegalie; ed ancora, come, di fronte alla forma di ittero costituzionale splenomegalico tipo Minkowski-Chauffard-Gilbert e la forma acquisita, tipo Hayem e Widal, anch' essa caratterizzata da esagerate emolisi e tumore di milza, vi abbia un' altra forma che va sotto il nome di Widal ed illustrata da Beniamyn e Sluka, da Bettmann, Fleckseder—dal Widal messa in conto di una *itterizia ematogena anepatica*, in cui la ematina verrebbe trasformata intravasalmente in bilirubina *(biligenesi generalizzata di Fiessinger)*, dagli altri quale conseguenza di una distruzione di eritrociti che si compirebbe fuori della milza e dovuta ad un processo di natura epatica—e finalmente un'altra forma di ittero emolitico, vuoi congenito, vuoi acquisito, non necessariamente legato ad una splenomegalia primitiva e nel quale, secondo Widal, Leyden, Parkes-Weber, il tumore splenico, quando c' è, la sua patogenesi deve intendersi legata alla natura spodogena, (alla stessa stregua come nelle splenomegalie meta-itteriche di Gilbert-Lereboullet-Foà, nella cirrosi ipertrofica biliare di Hanot, tanto nella varietà metasplenomegalica (Chauffard) quanto in quella ipersplenomegalica [Gilbert e Fournier]), nelle quali la splenomegalia, secondo essi e Lereboullet, sarebbe quasi sempre secondaria, (mentre secondo Dickinson, Maragliano, Cardarelli, Papoff, Sanderson, Rummo dovrebbe ritenersi primitiva). Ed analogamente ancora, devesi ricordare come, di fronte ai vecchi tipi di anemia sple-

nica infettiva di Cardarelli-Fede-Jaksch e di anemia splenica di Griesinger-Gretzel-Strumpell, e quelli più recentemente di Strumpell-Bignami, di Pende, di Eppinger, vengono oggi descritte forme identiche nel loro nosografismo clinico generale ed emolitico (Maragliano, Rummo, Cavazzani A., Castellino) senza il tumore di milza.

Se adunque, conclude l'O., vi hanno sindromi caratterizzate da intensi processi emolitici talune senza, tal' altre con tumore di milza, ed in tal caso ora primitivo, altrove spodogeno, mentre in nulla diversifica nei loro classici tipi il comportamento delle caratteristiche ematiche, può, è egli da chiedersi, in tanto fluttuare incostante di detto sintomo — di tal che lo stesso Eppinger è costretto a dichiarare come non solo nell'anemia perniciosa ma anche in talune altre affezioni affini i fattori lienali non hanno sempre lo stesso valore, « dovendosi contare anche sulla debolezza costituzionale del midollo osseo, che ha una parte importantissima» —può resistere, è lecito chiedersi, una classificazione patogenetica delle sindromi emolitiche sulla base, presunta fondamentale, ispirantesi alle condizioni di un tumore più o meno grosso di milza?; tanto più quando oggi, dalle ricerche del Mayer, di Kingg e Medac, di Pianese, di Cesa-Bianchi, di Lapique, di Sauer, di Viola, di Pende, di Scala, che affidano il vasto processo emolitico, ereditario o non, con ittero e non, ad un processo che involge — o, comunque, chiama in causa — le attività emolitiche di tutto un sistema, cioè dell' apparato reticolo-endoteliale ?; allorchè, ben inteso, la profonda alterazione emocitolitica non dipenda, giusta le esperienze e deduzioni di Ehrlich e Krebs, Widal e Rodstein, Benyamin e Sluca, Bettmann e Weimberg, Jonesco-Mihaisti, Landsteiner e Leiner, Maragliano, Graffe e Graham, Pasteur-Vallery-Radot, Berard, ecc. ecc. dalla presenza di auto ed isolisine circolanti.

*
* *

A questo punto l'O., poichè Egli ha la parola, chiede alla Presidenza se—analogamente a quanto fu fatto a riguardo della precedente Relazione, nella quale, prima di invitare i Relatori, Proff. Boeri e Jacono, alla loro conclusiva risposta ai colleghi che avevano preso parte alla discussione, si stabilì di ascoltare quelle comunicazioni che avevano rapporto col tema in questione—gli sia permesso di riferire sulle sue ricerche già annunziate sulla *Patogenesi e terapia dell' anemia perniciosa progressiva, delle anemie perniciosiformi e delle anemie gravi*, le quali qui potrebbero logicamente essere svolte. Il che venendo consentito dal Presidente, l'O. continua il suo dire.

Egli comincia col ripetere qui la risposta da Lui data a quanti dei suoi amici e colleghi — cui erano noti i suoi lunghi studi, iniziatisi da circa 40 anni, sulle attività emopoietiche ed emocitolotiche del fegato ed il nesso della esaltata funzione di queste ultime e delle capacità antiemolitiche, da Lui messe per il primo in chiara evidenza, con le emopatie a base prevalentemente emocitolitica e, finalmente, la terapia di esse sindromi morbose per mezzo della polpa di fegato crudo da Lui suggerita nel loro trattamento — gli avevano espresso la loro sorpresa circa

il suo pertinace assenteismo e silenzio, di fronte a tutta la rigogliosa fioritura d'indagini sperimentali e cliniche, che si vennero assommando in questi ultimi mesi, rese note da moltissimi AA., confermanti appieno le di lui conclusioni; senza però che del suo nome fosse fatta mai menzione, o, eccezionalmente soltanto, per salvare qualche timido scrupolo di coscienza, abilmente mescolandolo, nei cenni storici dell' argomento, tra la folla di altri ricercatori. Non egli stimò opportuno insorgere a difendere dalla ingiusta congiura del silenzio la priorità delle proprie indagini — patrimonio spirituale che ciascuno apprezza quanto più gli è costato fatica e sacrifizi, a preferenza di qualunque altra ricchezza — e, più ancora della priorità medesima, le concezioni interpretative, onde si era sforzato di prospettarne la razionale deduzione, volendo attendere l'occasione di questa assemblea.

A tale suo divisamento s'intese legato, poichè, avendo assunto il Congresso di quest'anno il programma di trattare un argomento riguardante il problema della emolisi, egli ritenne doveroso il riserbo per rispetto del Congresso stesso e perchè nulla avrebbe presentato più propizia palestra a precisare da parte sua date di tempo, fatti e considerazioni, offrendo a ciascuno di potere discuterli e controllarli con piena libertà, di fronte a così autorevoli e competenti colleghi. Onde Egli invita chiunque creda di non consentire alle affermazioni che Egli avanzerà alla più aperta e leale disputa, la quale, quando sia contenuta in quei limiti rispettosi che la dignità personale e la scienza impongono, non separa gli animi, ma — oltre ad essere prova di coerenza e di carattere — congiura a quelle illuminazioni di cui essa si giova verso il suo mandato.

Dirà dunque — chiedendo venia se gli sarà giuocoforza occupare con un pò di tempo l'attenzione dell'Uditorio — del come si svolsero le Sue indagini, lietissimo che regga oggi la Presidenza Colui che fu uno tra i suoi più cari Maestri e fra i più venerati amici, essendo Egli stato del Prof. Queirolo il primo assistente che questi ebbe tosto che assurse alla Cattedra e che delle sue attuali ricerche, fu testimone e saggio consigliere allorquando, per suggerimento del Prof. Gaetano Salvioli, vennero iniziate nel 1886 nel di Lui Istituto, ove il Queirolo teneva allora l'ufficio di coadiutore ed Egli, l'O., era uno studente del triennio Clinico ammesso agli studi biologici ed alle indagini di laboratorio.

Fervevano in quei tempi operose ricerche sull' ematopoiesi, che specialmente per opera di indagini e contributi italiani, avevano avanzato in rapido progresso, e vivaci discussioni da una parte tra il Bizzozero, il Foà, il Salvioli, il Carbone, il Torre, il Brigidi ed il Tafani e dall' altra la scuola di Neumann (Freyer, Korn, Luder....) sull'importanza delle funzioni emocitopoietiche della milza e del fegato.

Rachert aveva già descritto nel fegato embrionale dei cani e dei girini dei grandi elementi ripieni di cellule, di nuclei e di forme cellulari simili ai veri globuli rossi del sangue, constatazione che era stata tosto confermata da Weber, poscia da Fahrner e specialmente da Kölliker, il quale ne aveva desunto come la ematopoiesi epatica si sostituisse alla embrionale ad un certo punto dello sviluppo del feto, dal secondo al terzo mese della vita intrauterina, per cedere poi, dopo tale elasso di tempo, il suo mandato alla milza — nella quale, così come aveva anche consta-

tato nel fegato, aveva rinvenuto degli elementi plurinucleati, delle cellule incolori e forme di transazioni per i globuli rossi — cui veniva ad addossarsi fondamentalmente l'importantissima funzione.

La concezione di Kölliker, con più o meno lievi modificazioni, venne condivisa dal Gerlach, che aveva affermato la esistenza nel fegato embrionale dei mammiferi di cellule contenenti dei globuli rossi; da Schaffner, che nel fegato dei girini e dell'embrione dei mammiferi aveva constatato numerose cellule incolori e forme di passaggio tra queste ed i globuli rossi; da Remak, da Schenck.

Bizzozero nel 1869 aveva opinato che il primo focolaio di produzione di emasie apparisse nella milza, la quale poi, col costituirsi del midollo osseo, scemasse lita sue attività, via via che quest' ultimo venisse assumendola in un preponderante mandato. Insieme col Salvioli, salassando abbondantemente dei cani e delle cavie, aveva più tardi constatato il riattivarsi della sua funzione ematopoietica fetale. A queste esperienze Neumann, professando un'opinione diametralmente opposta, contestava che nella milza fetale fosse dato scorgere molte cellule rosse, come aveva affermato il Kölliker, onde ne concludeva che la milza non avesse alcuna funzione ematopoietica.

A questa affermazione Bizzozero e Salvioli avevano controrisposto, ritornando al metodo dei salassi, con l'asseverare rinvenirsi nelle milze di cotesti animali, così trattati, globuli rossi nucleati in tale quantità da uguagliare all' incirca quella che si trova nel midollo delle ossa, mentre negli animali freschi non era dato trovarne affatto o soltanto qualcuno.

Tra i globuli rossi nucleati rinvenuti nelle milze di animali salassati, il Bizzozero affermava aver riconosciuto un buon numero di figure che indicavano una moltiplicazione per scissione diretta delle cellule rosse embrionali, ed inoltre di avere osservato delle cellule a nucleo centrale in formazione, le quali stavano in rapporto numerico con i corpuscoli rossi.

Tale reperto fu confermato dal Foà in collaborazione col Carbone.

Inoltre il Bizzozero e Salvioli, rispondendo più tardi ad altre nuove obbiezioni, avevano eziandio messo in rilievo come negli animali resi anemici col sistema dei piccoli e ripetuti salassi, la milza subisse un aumento di volume in dipendenza del ridestarsi nell'organo della funzione emopoietica.

Ritornando su quest' ultimo reperto, il Salvioli (il quale col Foà aveva constatato come alla fine del primo mese della vita intrauterina la milza contenesse minor numero di elementi ematopoietici che il fegato, mentre a 3-5-7 mesi presentava un rapporto inverso con quest' ultimo, in quanto il numero delle cellule rosse aumentasse progressivamente in essa, ed invece diminuisse proporzionatamente in quello), aveva proposto all'O. codesta tesi: « ripetere negli animali i salassi alla Bizzozero, e constatare, nel modo più spassionato ed obbiettivo, senza tener conto dei precedenti bibliografici, le modificazioni macro- e microscopiche che ne subisse la milza, nel contempo a quelle presentate dal sangue; poscia in altri animali togliere la milza e dopo qualche settimana, sottoponendo essi del pari a ripetuti salassi, seguire se e quali modificazioni si fossero per avventura rilevate nel fegato, in rapporto anche con quelle eventualmente riscontrate nel midollo osseo ».

Codeste indagini, che, sotto la guida amorevole di tale mio Maestro — così continua l'O., di cui riferiamo il testo preciso — sempre venerato con riconoscenza, e colla assistenza del Prof. Queirolo, si continuarono per alcuni anni, allargandosi verso problemi collaterali sempre più vasti e cui esse diedero lo spunto. In questa attuale discussione tengo a limitarmi a riferire quelle soltanto che hanno rapporto coll'argomento sul tappeto, riassumendone le più interessanti conclusioni.

Risultò adunque:

1) Che in seguito ai salassi la milza aumentava di volume, ma assai più la avanzava in tale modificazione il fegato.

2) Che iniettando in animali resi anemici l'estratto di fegato, si determinava una reazione midollare molto cospicua senza che in essi si avesse nè la ipertrofia della milza nè quella del fegato.

3) Che negli animali splenectomizzati da un tempo sufficiente a rimetterli in in condizioni relativamente normali, il fegato, in seguito ai salassi, aumentava ancora maggiormente di volume.

4) Che prendendo degli animali dello stesso peso e della stessa razza, divisi in due serie, sottoposti solamente a salasso gli uni, trattati col fegato e col salasso gli altri, si constatava che in questi ultimi la restitutio delle condizioni della cras avveniva con maggior sollecitudine e senza che in essi il fegato si mostrasse aumentato di volume, ciò che dimostrava quindi che l'estratto epatico non solo suppliva la ipermegalia del fegato secondaria ai salassi—mentre negli altri il fegato si mostrava sempre aumentato—ma ne superava gli effetti eritrocitogeni.

5) Che la splenectomia non solo non aveva alcuna influenza nella riparazione del sangue, ma che larghe somministrazioni di succo splenico mostravano in quelle vece attività contrarie.

6) Che detta riparazione si otteneva più sollecitamente che nei controlli quando, dopo il salasso, si somministrava agli animali dell'estratto di fegato crudo;

7) Che la reazione emocitogena secondaria all'anemia sperimentale era assai più cospicua ed attiva negli animali in cui era stata operata la splenectomia.

8) Che iniettando cospicue quantità di siero di sangue di animali salassati —e nei quali si aveva avuto la vivissima reazione del fegato—in animali anche essi con lo stesso metodo salassati, si aveva una reazione midollare eguale a quella ottenuta in analoghe esperienze mercè l' estratto epatico, senza che, anche qui, quest'organo presentasse le modificazioni già notate nel volume della sua massa, secondarie al salasso.

9) Che iniettando in animali salassati abbondante quantità di estratti splenici, la reazione del fegato al salasso era sensibilmente inibita.

10) Che l'iniezione di estratti di milza (al pari di quella di estratti di midollo osseo), non mostrava nessuna funzione eritrocitogena; all'opposto, le esperienze deponevano per una influenza inibitrice da parte dello splene sulle attività emopoietiche (determinando oligocitemia, linfopenia, piastrinopenia).

11) Che gli estratti di milza sana mostravano uno scarso potere emocitolitico.

Il siero della vena splenica era lievemente più isoemolitico ed isoagglutinante del sangue della circolazione venosa generale.

12) Che le iniezioni di siero isosplenotossico non determinavano influenza apprezzabile sull' attività alterante del siero del circolo venoso generale sui propri globuli rossi e su quelli della stessa specie, sia che essi venissero subito versati nel siero in esame, sia che, poscia lavati e deplasmizzati, venissero versati in altro coll' aggiunta di siero fresco di cavia.

Tutta questa somma di osservazioni portava a dedurre:

a) Che in seguito al salasso entrambi i due organi, milza e fegato, subivano modificazioni aumentando la loro massa: con frequente prevalenza il fegato, il quale, allorchè tale aumento si constatava, conferiva una fervida stimolazione all'attività emopoietica del midollo osseo.

b) Che dovevasi ammettere un antagonismo tra fegato e milza sia nel comportamento dei riflessi delle modificazioni che subisce il loro volume, sia agli effetti della stimolazione eritrocitogena.

c) Che l' iniezione negli animali salassati del loro siero di sangue o di estratto epatico o di siero attinto da animali salassati e trattati con estratto epatico, non portando modificazione sull'aumento di massa del loro fegato mentre otteneva lo stesso risultato eritrocitogeno, dimostrava adunque che la somministrazione di estratto epatico si sostituiva alla reazione fisiologica del fegato al salasso.

Venuto a mancare il Prof. Salvioli ed essendo passato nel frattempo il Prof. Queirolo alla vice direzione della Clinica Medica, ed assunto alla Cattedra di ordinario di Patologia e Semiotica Clinica, io lo seguii come suo assistente nell'Istituto diretto dal Prof. Maragliano, sotto la cui guida continuai queste esperienze, che assunsero una ancora più vasta estensione in quanto venivano via via integrandosi nel campo della patologia.

Il Maragliano stava allora studiando l'azione e le caratteristiche dei sieri emotossici e la influenza alterante sui globuli rossi normali da parte dei sieri patologici e l' azione invece conservativa del siero fisiologico sulle emazie attinte da soggetti ammalati; dalle cui indagini era stato condotto a constatare fatti di somma importanza dal punto di vista semiologico circa la vitalità e resistenza o processi degenerativi delle emazie normali o patologiche, nonchè alla comprensione di sindromi emopatiche, fino allora male identificate, indipendenti da condizioni morbose primitive degli organi ematopoietici.

Assodati i risultati che io aveva avuto dalle mie indagini, si imponeva logicamente una serie di ulteriori esperienze, quelle cioè di ripetere le indagini precedenti determinando in taluni animali delle iniezioni istolitiche nella milza, in tali altri sul fegato onde verificare se per avventura delle modificazioni — ed in tal caso quali — venissero a determinarsi in rapporto alle correlazioni epatospleniche ed alle influenze emocitogene sul midollo delle ossa.

Iniettai perciò prima di operare il salasso, in taluni animali nella milza, ora delle soluzioni di acido fenico, ora di acqua distillata, ora di glicerina, ora di alcool assoluto; in altri operando tali identiche manovre, nel fegato.

Le conclusioni furono le seguenti :

A) Nelle esperienze in rapporto alle alterazioni provocate nella milza :

α) I salassi provocano una più facile reazione epatica che non negli animali di controllo ed una corrispondente azione emocitogena sul midollo osseo.

β) Il siero del circolo generale non ha malgrado ciò—come invece sarebbe stato facile l'attendersi il contrario — capacità alterante nè sui globuli rossi dello stesso individuo nè su quelli di animali della stessa specie.

γ) Il siero attinto dalla vena splenica ha, nella quasi totalità di tali manovre, una capacità auto- ed isolitica ed auto- ed isoagglutinante molto spiccata sulle emazie dell' animale ed una minore resistenza sui globuli rossi attinti dal circolo generale ; e del pari una maggiore attitudine eterolitica ed eteroagglutinante.

Quindi conclusioni :

I) Le alterazioni locali della milza rendono più facile l' influenza emocitogena del fegato sul midollo osseo nella anemia sperimentale.

II) Il siero della vena splenica, mentre ha capacità emolitiche anche in condizioni fisiologiche, assume, in tali trattamenti della milza, un esaltamento delle attività emocitolitiche ed un abbassamento di resistenza dei globuli rossi di tal distretto.

III) Ad onta di ciò, dette emolisine, a fegato integro , non varcano la barriera epatica.

Volendo indagare — a proposito di questa ultima deduzione — come un esaltamento delle attività emocitolitiche del sangue venoso della milza non si diffondesse al circolo generale e se tale difesa, come era presumibile, fosse legata alle condizioni del fegato nello stato normale — in quanto che nelle esperienze in cui l' alterazione splenica era associata a quella epatica , il siero del circolo generale assumeva intensa capacità alterante — fu fatto il confronto col siero delle vene su-epatiche, allorchè, naturalmente, il fegato era stato rispettato; e si constatò che anche nei casi di grave emolisi da parte dello splene il siero delle suepatiche a fegato sano, assumeva capacità alterante.

Anzi, in taluni casi, in cui il circolo venoso splenico era fortemente emolitico, fu dal Chillà—il quale dietro mio suggerimento, oltre ad aver ripreso da capo tutte queste indagini, si è dedicato da due anni particolarmente allo studio della antiemolisi epatica con esperienze in *vivo* ed in *vitro* e delle cui conclusioni mi taccio per non tediarvi ulteriormente — constatato come il siero di sangue delle vene su-epatiche aumentasse di antiemolisine. Questa capacità del fegato ad elaborare di tali anticorpi in maggiori quantità in relazione ad una più attiva funzione emocitolitica dello splene non può destar grandi sorprese, in quanto tale comportamento dell'organo in funzioni di difesa si manifesta analogamente eziandio in altre circostanze, per esempio nel meccanismo regolatore dalla antitrombosina. Si sa che il siero delle vene suepatiche è più stabile, cioè si mantiene più fluido, che non il sangue e la linfa di altri organi per la presenza della antitrombosina secreta dal fegato. Orbene, ogni volta che per condizioni create dall' esperimento o da attività vitali, il sangue esagera la tendenza a coagularsi, il fegato, come ha dimostrato Nolf , reagisce a tale

aumento di coagulabilità mercé un' elaborazione più attiva di antitrombosina. E viceversa.

B) Nelle esperienze in rapporto alle alterazioni provocate sul fegato si constatò :

α) Che i salassi negli animali non venivano più riparati dal soccorso della funzione compensatrice del midollo osseo.

β) Che il siero del circolo sopraepatico risultava dotato di spiccate capacità emocitolitiche.

γ) Che la milza presentava dopo i salassi una più facile suscettibilità all' ingrandimento del proprio volume.

Quindi conclusioni :

I) Le alterazioni indotte sperimentalmente e direttamente entro la massa epatica alterano la capacità stimolatrice del fegato sulle attitudini del midollo osseo a riparare gli stati anemici indotti dal salasso.

II) Dette manovre istolitiche determinano una spiccata produzione di emolisine, che si versano nel circolo sovra-epatico.

III) Le alterazioni del fegato consentono alla milza una proporzionale capacità all'aumento del suo volume negli animali sottoposti ai salassi.

C) Da una serie di esperienze fatte in collaborazione col Prof. Alberto Cavazzani e col Prof. Angelo Valdameri, assistenti della Clinica di Pisa, e rivolte ancora allo studio delle antiemolisine epatiche, era stato da noi assodato :

1) Che gli animali sani, ripetutamente salassati con piccole sottrazioni, mostravano una maggiore resistenza ai veleni emolitici (acetilfenilidrazina, toluilendiamina, ricinina, oleato di sodio), degli animali di controllo sottoposti all' azione di detti veleni, ma senza preventivo trattamento del salasso ;

2) Che l'aggiunta ai sieri emolizzanti, vuoi del siero di sangue attinto da animali salassati, vuoi da altri non salassati ma nutriti di estratti di fegato—ottenuti mercè agitazione di purè epatica versata in soluzione fisiologica e poscia centrifugata—spiegava una azione di difesa antiemolitica *in vitro* contro il siero emolizzante cui era stata aggiunta una quantità $^0/_0$ di NaCl corrispondente a quella contenuta dalla poltiglia epatica ;

3) Che trattando la poltiglia epatica con etere e poi precipitandola con dieci volte il suo volume di acetone, il precipitato dimostrava delle proprietà antiemolitiche, specialmente *in vitro*, non però quali le possiedeva il succo epatico in toto, in soluzione fisiologica. Il precipitato doveva prevalentemente la sua azione alla colesterina ;

4) Che l'estratto etereo di fegato concorre a difendere l' emasia aumentantandone la sua resistenza di fronte ai veleni emolitici, mentre il succo epatico oltre a tale azione esplica la sua attività anche di fronte alla emolisina di cui neutralizza in gran parte l'effetto globulicida ;

5) Che questa sua ultima proprietà il succo epatico fresco perde sottoponendo alla temperatura di 56° ;

6) Che l'antiemolisina estratta dallo stroma dei globuli rossi—disseccati rapidamente e trattati con etere ed acetone — attinti dal cavallo e che neutralizza l' emolisina normale del cavallo, non perde tale efficacia anche sottoposta a 56°;

7) Che molto verosimilmente il succo epatico fresco, mentre possiede una azione emocitopoietogena di fronte al midollo osseo, ne possiede due altre: una, emocitolitica, ed una antiemolitica, la quale (trascurando ora di occuparci della prima) è dovuta a due sostanze di differenza fisiologica fondamentale. E cioè, una termostabile, dovuta alla colesterina che agirebbe forse prevalentemente mercè una difesa stromatica (Overton), l' altra, termolabile, dovuta a delle antiemolisine che neutralizzerebbero direttamente l' azione delle emolisine;

8) Che la iniezione intraperitoneale di succo epatico fresco, sterilizzato a basse temperature, o l'alimentazione con fegato fresco crudo determina negli animali anemizzati ed emolizzati una intensa stimolazione emocitopoietogena riparatrice; mentre l'iniezione di estratto etereo o la alimentazione con fegato cottoè assolutamente indifferente;

9) Che la iniezione (soluzione oleosa) di colesterina 1 % negli animali anemizzati ed emolizzati non è confrontabile cogli effetti che dal punto di vista della riparazione ematica si ottengono colle iniezioni di estratto fresco di fegato in soluzione sodica 1 %;

10) Che l' estratto di fegato fresco in soluzione sodica normale non contiene colesterina (reazione di Hammarsten e di Liebermann-Burchard), la quale del resto è insolubile nell'acqua. (Essa è pochissimo solubile nell'alcool ordinario freddo e si discioglie facilmente in 3,7 p. di etere; in 6.65 di cloroformio; nell' acetone, nel benzolo, nell' etere di petrolio, nel solfuro di carbonio, nella trementina, negli olii volatili e grassi, nel taurocolato e glicocolato di soda).

*
* *

Questi sono i capisaldi fondamentali su cui io venni, con lenta ma assidua fatica, costruendo la complessa concezione:

I) dell'azione ormonica del fegato, stimolatrice delle attività eritropoietiche del midollo osseo, che è regolata dal fegato proporzionatamente alla demolizione che questo determina sulle quantità di emasie sacrificate nella funzione biligena;

II) dell'antagonismo che in tale bisogna opera la milza, il cui ormone è ostile a detta attitudine del fegato;

III) dell'antagonismo tra fegato e milza vuoi — oltrechè dall'anzidetto punto di vista della loro attività eritrocitogena sul midollo osseo—da quello del processo emolitico;

IV) della incapacità difensiva del fegato — quando esso sia alterato — nello esaltamento dei processi emolitici, particolarmente di quelli di fonte splenica.

Da tutta questa serie concatenata — e guidata da un piano organico a vasto disegno—di documenti sperimentali (che costituirono partitamente le tesi di laurea eseguite sotto il mio controllo dai Dott. Accame, Chiappe, Lupi, Montanari, Pezzi,

Garibaldi, Sartorio, Mancini, Rebora [Genova]; Gerloni, Valdameri, Guani, Dominici, Vestri [Pisa]; le tesi di libera docenza di Leone, di Pirera, di Ricciardi eseguite nel mio Istituto di Patologia a Napoli e guidate dai Proff. S. La Franca e B. Pizzini) di così chiara portata, per venire a quella indicazione terapica dei processi morbosi a base deglobulizzante ed emocitolitica che più tardi io proposi, non vi era che un breve passo.

E codesta applicazione fatta con la somministrazione di polpa epatica cruda (contesto, sulla norma di ripetute esperienze che quella con fegato cotto possa dare buoni risultati terapici, poichè le antiemolisine—che stanno alle basi di questo provvedimento terapico—sono termolabili, come io dichiarai per il primo e recentemente hanno controllato e constatato Zinsser e Johnson e Weinberg; ed altrettanto dico per quanti hanno somministrato il fegato in estratti manipolati, in cui oltre al fatto che la quantità è assolutamente inefficace, il trattamento denatura ed altera l'ormone epatico, non venendo essi a dare in fondo che della colesterina) non solo ha dato splendidi risultati nelle anemie gravi, ove il midollo osseo, per esaurienti processi che ne abbiano lungamente provata la resistenza, mal si trovi a rispondere agli stimoli emopoietogeni, od in quelle da paludismo cronico ecc., ma, come a tutti è noto, anche, e con particolare e sorprendente evidenza, nell'anemia perniciosa progressiva, ove la applicazione felice del fegato ha, illuminando eziandio certi punti oscuri della patogenesi di essa, forniti elementi propizi all'interpretazione del quadro ematico, specialmente dal punto di vista del processo emolitico, in quanto i sintomi più evidenti e gravi della sindrome risultano in rapporto all'influsso di autoemolisine elaborate ad un tasso elevatissimo: donde la intensa ipoglobulia, lo shoch mieloide, il ritorno della emopoiesi al tipo pre-epatico; tutto un insieme di fatti che, corroborati dal controllo del risultato positivo del trattamento ormonopoietico epatico, lasciano razionalmente supporre che la patogenesi di essa forma ripeta il suo determinismo, o ad esso intimamente si connetta, ad un particolare stato meiopragico del fegato: insomma da quelle profonde disfunzioni che derivano da processi emotossici complessi, in che si trovano congiunti influssi emolitici ed alterazioni midollari ed epatiche nelle loro attività riparatrici, e nelle quali sindromi, finalmente, non è possibile, a spirito sereno, non riconoscere il portato nel determinismo loro di un fattore di predisposizione, di una costituzionale insufficiente differenziazione morfologica e funzionale dell'organo in prima linea colpito: il fegato.

Moltissimi di coloro che hanno in questi ultimi tempi scritto attorno al trattamento epatico di quest'affezione—taluni non conoscendo in buona fede, altri fingendo di ignorare queste indagini (mentre erano a piena loro consapevolezza) onde potersi appropriare concezioni patogenetiche mai prima da essi professate—hanno attribuita la priorità in tale ordine di indirizzo terapico a degli autori americani, che non si sono mai sognati di affrontare questi problemi e che solo si sono limitati ad un trattamento dietetico più opportuno, da essi, dopo numerosi tentativi eseguiti colle più svariate sostanze nutritizie, trovato nella facile digeribilità del fegato cotto di vitello, prescelto soltanto perchè capace di essere tollerato ed assimilato dalle precarie condizioni dello stomaco, così compromesso nell'affezione dello sprue

da essere questa forma disemica perfino ritenuta in relazione alle turbe gastriche ed alla inopia nutritizia.

II Seduta

(Presidenza Prof. A. Ferrata).

Prof. Stanganelli. — **Indicazioni e limiti della ormonoterapia epatica.**

Partendo dal concetto ampiamente illustrato dal Castellino, che l'a. p. p., interpretata come un'insufficienza funzionale del fegato nella sua attività eccitopoietiche e antiemolitiche, sia un'entità perfettamente distinta da tutte le altre affezioni a base emolitica, l'O. ha sottoposto alla dieta di 200-300 gr. di fegato fresco di maiale e di vitello, quei casi del morbo di Biermer che la casistica clinica e di ambulatorio ha offerto. Ed ha visto che la dieta epatica non solo è da considerare come specifica dell'a. p. p., ma è utile anche in tutte quelle forme cliniche a base emolitica, in cui l'attività globulicida della milza, esaltata da processi morbosi particolari, abbia superato la potenzialità di una inibizione epatica. Inoltre, egli ha applicato il metodo alla cura di quei vasti complessi sindromatici d'indole endocrina che, sulla scorta dei concetti interpretativi del Maestro, meglio risentono delle influenze sedative ed eccitoanaboliche delle stimoline epatiche, cioè alle nevrosi eccitocatagenetiche del simpatico (m. di Basedow, ipertiroidismo ecc.), a talune forme di diabete, di ipofunzione renali ed epatiche, e finalmente con più numerosa casistica clinica ed esperienze di laboratorio, nella cura della tubercolosi, nella quale, da coteste applicazioni terapiche che tendono a modificare l'ambiente dinamico e umorale più ricettivo all'infezione bacillare, si dimostra efficace di preziose risorse.

Prof. Landolfi e dott. Lauri. — **La cura del fegato col metodo Castellino applicato alla terapia della clorosi**

Prof. Landolfi. — Comincia col tratteggiare la patogenesi di questa affezione secondo le moderne vedute, che ne improntano il determinismo a perturbamenti di natura endocrina, in taluni casi ad una ipofunzione ovarica, in altri (secondo il Castellino) a tal fattore associato ad un vero disovarismo. Spiega come si sistemi e si organizzi, nella maturazione ontogenetica, lo sviluppo della tiroide e la correlazione tirogenitalica, che si matura nella sua completezza in un mutuo consenso armonico con l'apparato genitalico nel realizzarsi della pubertà e come la clorosi sia triste appannaggio delle ectipie costituzionali a tipo iperevoluto, longilineo, microsplancnico dominate con particolare predisposizione dai processi ipertiroidei. Di tal che la sindrome clorotica appare prevalentemente connessa, nel suo nosografismo, a sintomi squisitamente ipercatabolici catagenetici. E poichè tali tipi costituzionali si condizionano e s'integrano, nel loro complesso morfologico, ad uno stato di deficiente sviluppo da parte del fegato, appariva razionale

unire alla terapia ormonica genitalica quella suggerita dal Prof. Castellino, non solo nella cura delle affezioni perniciose o perniciosiformi, ma anche nelle anemie gravi e resistenti ai comuni trattamenti arseno-marziali, cioè la terapia epatica. Questa associazione—dall'O. adottata nel vasto contingente di ammalati di Ambulatorio quali gli offre l'Istituto De Giovanni, che egli dirige—ha dato efficacissimi risultati, nei casi di clorosi basedowiane, applicando quivi, come regolarizzatore dei turbati rapporti tra i due sistemi dell' apparato nervoso vegetativo, unita alla ormonoterapia ovarica — che lo stesso prof. Castellino ha sperimentato in tali condizioni come indicatissima — quella epatica, altra genialissima sua concezione.

Conclude associandosi alla dichiarazione franca e leale del Prof. Micheli nel riconoscere come indiscussa la priorità del Prof. Castellino nella applicazione della opoterapia epatica nei trattamenti delle anemie, priorità — è doveroso ancora aggiungere — non solo su tale riguardo ma anche negli studi sulle proprietà antiemolitiche del fegato per la prima volta da Lui studiate e messe in chiara evidenza nelle accuratissime sue esperienze riguardanti tali attività poco finora studiate, nonchè nella applicazione della somministrazione degli estratti di detto organo nelle emopatie a base emolitica, e finalmente della ormoneterapia epatica nelle forme anemiche legate ad esaurimenti delle attività emocitopoietiche del midollo osseo, onde, da questo duplice punto di vista tanto si giova la cura della anemia perniciosa progressiva, la cui patogenesi il Maestro Napoletano ritiene doversi connettere alla associazione di questi due processi. E non può non protestare contro quegli AA. che, con aperta ingiustizia, hanno trascurato nelle loro pubblicazioni di tener conto di queste indagini — che non soltanto sono feconde di mirabili applicazioni terapiche, ma ancora di chiare interpretazioni patogenetiche — per incensare l'opera di sperimentatori stranieri che, pur degni anch' essi di alto encomio, non hanno però apportato sì alto contributo scientifico. Termina ricordando un savio monito del venerando Augusto Murri: « *È stupido un amore verso il proprio Paese, se esso si abbassa fino ad offendere le due cose più sacre all'anima dell'uomo: la verità e la giustizia. Ma è anche più dolce la verità, quando proietta luce sul Paese amato* ».

*
* *

Prof. Pietro Castellino. — Si compiace molto delle conclusioni riferite dal Prof. Stanganelli nelle sue numerose, elaborate e vaste indagini da lui eseguite nell' Istituto della I. Clinica Medica, le quali costituiscono una messe di preziosi documenti sperimentali, nonchè di savie considerazioni illustrative sul meccanismo dell'azione curativa del fegato nelle affezioni da lui studiate.

Porge poscia vivissime azioni di grazie per le parole cortesi rivoltegli dal Prof. Landolfi e per il contributo che egli ha portato alla terapia delle sindromi clorotiche da lui studiate, tanto più importante quanto più è nota l' austerità scientifica e la meticolosa esattezza che lo guidano nelle sue ricerche sperimentali e nelle sue illustrazioni cliniche. Talune espressioni dell'O. — là ove deplora il contegno della stampa medica italiana, nell'esaltare il contributo straniero per boicottare quello no-

strano e là dove ancora ha accennato all'efficacia dell'ormonoterapia epatica nelle nevrosi iperortosimpatiche—richiedono che Egli aggiunga altre parole a quanto ha già avuto occasione di dire nella tornata precedente. Desidera, però prima di esporre il proprio commento a queste due comunicazioni, cogliere il destro che esse gli porgono per rilevare una frase, detta indubbiamente con sentimento di lealtà sincera dall'amico Micheli, verso il termine della risposta alle obbiezioni mosse alla sua relazione, la quale frase non potè allora egli subito raccogliere essendosi immediatamente dopo tolta la seduta, e che potrebbe prestarsi a studiati malintesi; onde, quanti non vollero per partito preso, interessarsi delle sue ricerche, nei loro scritti sull'argomento, avranno miglior pretesto d' ora in poi per giustificare il loro atteggiamento a lui ostile

Poichè il caso si è già verificato, in quanto, taluni, che hanno discorso della terapia epatica nell' anemia perniciosa progressiva, si limitarono a fare *en passant* cenno del suo nome, con la speciosa annotazione che egli si fosse occupato di tale trattamento nella tubercolosi e nelle anemie gravi, e quelli poi che hanno scritto su tale cura nelle anemie gravi che l'O. si fosse interessato dell' anemia perniciosa progressiva.

Egli così continua: « Debbo adunque correggere la frase del Micheli. E ciò perchè conosco bene i miei polli. Mentre durante tutta la mia ormai lunga vita di studioso e di scrittore mi affannai, anche affrontando vivissime polemiche, a difendere il patrimonio di quei contributi italiani che venivano poco apprezzati od addirittura misconosciuti dagli AA. stranieri per esserne attribuito ingiustamente il valore alla propria gente, non ebbi mai fortuna nella difesa delle mie povere fatiche, presso i miei connazionali. Prima ancora che Eppinger ed Hess pubblicassero le loro concezioni sulla vagotonia, io avevo già lungamente trattato tal tema definendolo con espressioni più proprie, cioè di *vagoestesie* e di *simpaticoestesie parziali*, che, integrandolo alla stregua della dottrine costituzionali del mio Maestro, assumevano espressioni più razionali, più logiche e più consone alle interpretazioni dei fatti morbosi. Orbene—ad eccezione del compianto mio allievo Prof. Moscati, che, molti anni or sono, insorse a difendere la priorità di questa mia concezione, poscia del Prof. La Franca al Congresso di Genova ed a quello di Trieste, e poi più recentemente del Viola che la illustrò con una splendida sua prefazione ad un volume in cui erano raccolte alcune mie lezioni sulla *Costituzione* e sulla *Personalità*—si continua dai più con patente malanimo e con studiata reticenza, a disconoscere non solo la priorità, ma perfino il diverso criterio direttivo dei miei pensieri al riguardo. E così dicasi dei miei studi sulle nevrosi celiache, sull'apprezzamento rapido della diagnosi differenziale fra essudati e trasudati, sulle correlazioni endocrine e sul loro sviluppo lungo la ontogenesi, e così ancora sulla interpretazione patogenetica e sulla terapia della clorosi, come di quella delle sindromi basedowiane, come di talune particolari forme iperglicemiche, e, finalmente sulle mie applicazioni alla diagnostica clinica delle lunghe esperienze fatte in collaborazione col Maragliano sul potere alterante del siero di sangue patologico, della mia classificazione delle aritmie cardiache, delle mie interpretazioni a talune forme di esse, ecc. ecc.

« Io non recrimino nessuno : soltanto mi limito a fare delle constatazioni. All'età cui sono giunto, che non ha più illusioni nè bramosie di vanità, potrei dire che tutto ciò mi lascia alquanto indifferente e se un dolore talvolta ne provo, esso viene dal constatare tale ingiustizia, che non credo aver meritata e più ancora come tuttora non ci siamo elevati a quella indipendenza e sicurezza dei nostri giudizi, che ci fa arbitri, senza folli esagerazioni nazionalistiche, nella estimazione o meno del proprio lavoro. Onde tuttavia, ancora eleviamo per la estimazione di uno dei nostri, a criterio supremo e decisivo se egli sia o non stimato all'estero.

« Il Fascismo e l'alto valore dei soldati italiani con la dura vittoria delle nostre armi, nella grande guerra, han compiuto i termini additati da Dante alla nostra Patria, ma nel tenace sforzo con che esso diffonde lieviti e fermenti di elevazione nel nostro spirito, pel nobile intento di sempre più vivificare il ricordo e le tradizioni di quando « noi eravam grandi e lor non eran nati » deve compiere il miracolo che l'Ombra Magna di Massimo d'Azeglio ancora attende : *quello che siano fatti, veramenti fatti, gli italiani.*

« Dico adunque che la frase pronunziata dal prof. Micheli — il quale mentre esaltava l'importanza curativa dell'ormonoterapia epatica nell'anemia perniciosa e in quelle perniciosiformi e mi riconosceva la priorità di averla per il primo additata nella cura delle anemie, aggiungeva però in sordina (ma non credo che il mio amico con cotesta considerazione volesse dilettarsi di amabile ironia che ritengo aliena al suo carattere franco e leale) che era a lamentarsi ch' io non avessi avuto a disposizione maggiori casi d' anemia di Biermer, con che avrei meglio cimentate le mie indagini su tale forma morbosa — se con essa si vuol insinuare non essermi occupato dell'anemia perniciosa, dico che non è fedele alla verità, come nella reticenza su tutto quanto è stato il portato delle mie ricerche alla illustrazione del processo emolitico e di quello della difesa antiemolitica, nè giusta, nè generosa.

« Io non ho avuto certamente quel grande numero di casi a propria disposizione di cui taluno si è vantato : ne ho avuto incomparabilmente meno, sebbene in Italia io mi fossi occupato della *patologia del sangue* — è perciò anche dell' anemia di Biermer—fino dal 1889, essendo stato incaricato allora dal Maragliano di illustrare la *casistica clinica* delle affezioni di detto tessuto, dirigendone la sezione Ospitaliera e pubblicandone le anormali relazioni (vedi Accademia Medica di Genova dal 1890). Ma ad onta di ciò, i miei casi sono stati sempre pochi e tali anco in quest' ultimi anni. Per averne potuto depistare e raccogliere nelle regioni Meridionali una diecina, Iddio solo sa le fatiche ed i sacrifici che io ed il Dott. Chillà abbiamo dovuto affrontare.

« Fatta però questa candida confessione, mi sia permesso, a mia volta, di far considerare che, mentre altri, favoriti da tanta dovizia, non ne sortirono deduzioni nè patogenetiche, nè terapiche personali, i miei pochi casi mi si prestarono in quella vece a desumere quelle illazioni sulla cui verità ciascun conviene, e che per essere

oggi da tutti unanimamente accolte si tenta spodestarmi della loro priorità, non contestandomela, ma manovrando con l'abile e sagace mezzuccio del silenzio.

« E non mi si venga ad invocare su ciò la buona fede di averle veramente ignorate poichè, dopo la franca ed aperta dichiarazione del prof. Maragliano nel discorso inaugurale XXXIV al Congresso di Roma colla quale il Venerando Maestro — che mi fu guida e testimone in tal lungo cimento di fatiche non lievi — asseverò coll'alta autorità della Sua parola, (che cito testualmente « *essere stato sperimentalmente e clinicamente in modo inconfutabile e preciso or sono più che venti anni dimostrato da Castellino il valore terapeutico nel trattamento delll'anemia perniciosa. Per più di vent'anni questa scoperta venne dimenticata in Italia e presa in considerazione ora solo, dopo che osservatori stranieri ce la rimandano come cosa loro, col compiacente consenso nostro* ») la supposizione della ignoranza a tal riguardo non regge, nè è ammissibile.

« E poi, anche se io, puta caso — ciò, va da sè, concedo soltanto *ad abundantiam*, per meglio convincere i miei avversari del loro inane artifizio — non avessi applicato, caro Prof. Micheli, su veri e numerosi casi di anemia perniciosa il mio metodo, che se ne vorrebbe inferire da ciò?, tanto più allorchè è ben certificato dalle altrui, unanimi esperienze più che ancor dalle mie, come tal concezione curativa risponda con indiscussa efficacia, non soltanto in questa piuttosto che in quella sindrome emopatica — ma quale trattamento terapico di che si beneficiano tutte quelle forme emopatiche perniciosiformi o no, che si concretano, come loro carattere fondamentale in una profonda deglobulizzazione, in un'intensa azione emolizzante del siero, in una carente difesa antiemolitica del fegato?

« Gli è come — mi si presti l'amico Landolfi di grazia a giovarmi di lui a guisa di un esempio — se per avere egli suggerita la opoterapia epatica nella clorosi, assumesse il diritto di proclamare tal trattamento appartenergli per priorità sua precisa, anzichè attribuirlo — come egli ha fatto generosamente e gentilmente nel titolo della sua comunicazione — al metodo Castellino. Il quale sinteticamente definito consiste « *nella somministrazione di polpa di fegato crudo, preferibilmente di maiale nella terapia di molte affezioni ematiche a base più particolarmente emolitica e di svariate sindromi morbose caratterizzate da stati anepatici* ».

*
* *

« Si è citata da taluni, ad orecchio, senza curarsi di consultarne il testo preciso da altri ad arte mutilata, la mia intervista col prof. Greco, pubblicata in « *Vita Nova* » nel 1912 e nella quale io riferivo abbastanza nettamente le notizie su questi miei studi.

« Credo che convenga riferendola sinteticamente, citarla nei suoi punti esatti, avvertendo chi ascolta di due cose: che io parlavo allora nel 1912 (circa venti anni fa) e di materia che voleva essere semplificata ad uso di un pubblico molto colto, ma, in fondo, profano di cotesti problemi.

« Rispondendo, adunque ad una domanda rivoltami dal prof. Greco, *per quale*

« *virtù propria potesse il fegato esercitare una così perfetta azione regolatrice su tutto* « *l'organismo*, quale io andavo a lui riferendo, onde la sua aplasia avesse conseguenze sul- « la costituzione dell'ambiente umorale interno, sulle resistenze dell'organismo agli agenti « infettanti, sulla fiacchezza polmonare di fronte agli agenti tisiogeni, nonchè nel « confronto della fosfaturia e della perdita dei cloruri, nello sviluppo somatico gene- « rale come precipua condizione determinativa dell'ectipia longilinea, e nelle correlazio- « ni tra il fegato ed il midollo delle ossa, delle quali avevo del pari già discorso col « mio interlocutore, spiegavo a lui come gli organi fossero tutti collegati da quei « molteplici mirabili rapporti di solidarietà funzionale per cui la macchina animale « svolge e sviluppa la sua attività in modo regolare ed uniforme.

« L'organismo, soggiungevo, è munito di apparati che, mentre funzionano per « degli eccitamenti che subiscono, ora apportati ad essi direttamente dalla corrente « sanguigna che li lambe e li irrora, ora dal sistema nervoso che li innerva, versano « in circolo a loro volta dei prodotti da essi secreti (chiamati *ormoni*), i quali hanno « parecchie proprietà: alcuni regolano il loro stesso esercizio funzionale, altri man- « tengono il tono del sistema nervoso che li innerva, altri eccitano apparecchi an- « tagonistici od apparecchi antagonistici a loro volta infrenano...

« Orbene è mia opinione, aggiungevo, che a suo tempo dimostrerò, che il fe- « gato elabori e versi nel circolo delle sostanze che stimolano il midollo delle ossa « e che lo stimolano di tanto, di quanto la grande grandula divora sangue per farne « bile, limitandosi in condizioni normali a sottrarre più specialmente quegli elementi « che esausti e logori hanno già compiuto il loro ciclo vitale compiendo così da « tal punto di vista anche un inestimabile beneficio depuratore all'organismo, il « quale nel contempo, per un'azione eccitoemopojetogena che il fegato dirigerà sul « midollo delle ossa, riceverà proporzionatamente in rapporto all'entità dell'avvenuta « distruzione dei globuli rossi da parte della glandula nella sua funzione biligena « una quantità di elementi di nuova formazione che ristabiliranno il tasso del pa- « trimonio globulare normale.

« Questo, continuavo, fu dimostrato in modo irrefragabile da noi; e così, som- « ministrando a degli animali del succo epatico — sia per la via dello stomaco che « per iniezioni — noi constatammo, come lo dimostravano le modificazioni reattive « ematiche, che il midollo delle ossa veniva risentendo delle stimolazioni eccitofor- « mative, mentre anche altri apparecchi rispondevano a cotesta stimolazione e cioè « le grandule surrenali, le tiroidi, il rene. Altre esperienze sull'indice opsonico in « corso di studio ci autorizzano ancora a pensare che per complessi, svariati mec- « canismi possegga anche il fegato la capacità di promuovere e di rendere vivaci « i processi di difesa dell'organismo contro gli agenti infettivi, le influenze emoli- « tiche, ecc.

« Se però domina sovratutto, a parer mio nel fegato, la capacità di aumentare « in modo impressionante l'attività del midollo delle ossa, onde il trattamento oggi « così incerto delle anemie potrebbe desumerne un beneficio decisivo, potendo delle « anemie costituire, a parer mio, il solo rimedio causale—ritenendo io inutile tutti « i preparati di ferro somministrati per via gastrica — giungendosi per esso ad ot-

« tenere la diretta stimolazione del midollo, che, come è noto, è l'organo preposto « al rifacimento del sangue (allo studio del cui problema ha rivolto la sua attenzione « il mio assistente dott. Pirera, con una serie di esperienze pubblicate sul « Tom- « « masi »), vi ha però ancora nella somministrazione dell'estratto di fegato tutto un « nuovo mondo di mirabili applicazioni pratiche alla terapia, quali, ad esempio, la « cura del m. di Basedow, forse quella di talune forme di diabete e di tutte le « forme in cui l'organismo estenuato ha perduto il suo normale vigore e la propria « resistenza.

« Venendo poi a discorrere dietro domanda del prof. Greco intorno al mec- « canismo dell'antiemolisi epatica rispondevo che da quando, insieme al prof. Mara- « gliano, io studiavo con lui i processi emolitici, il cui studio continuai nella Cli- « nica del Queirolo a Pisa e poi a Padova, avendo a queste ricerche dedicato una « ventina di pubblicazioni e non meno di 10 anni di pertinaci indagini, io riscon- « trai che la bile era un eccellente veicolo di conservazione verso taluni globuli « rossi, facilmente emolizzabili. E constatai ancora che, aggiungendo della bile a « delle soluzioni sodiche ipotoniche e quindi emolitiche, il processo perdeva molto « della sua entità.

« Così in un'altra serie di indagini avevo osservato che aggiungendo dell'estratto « di fegato o della bile ad un siero di sangue emolitico e tale sia di fronte a globuli « della stessa razza, sia di fronte ad altri di razza diversa, il siero perdeva le proprietà « emolitiche. E' da queste ricerche, che rimontano i miei studi, altrettando pa- « zienti, ma sempre egualmente ininterrotti, sulla colesterina. Essa ha proprietà mi- « rabili che è strano siano passate inosservate. Io la ritengo uno dei baluardi più « sicuri, più forti, più resistenti della nostra immunità; un materiale di resistenza or- « ganica incomparabile; un cemento forte nella compage del globulo rosso, della cui « costituzione è grande parte; un attivante delle proprietà battericide dei nostri suc- « chi; un elemento dotato di capacità antitossiche, uno dei più importanti costi- « tuenti del nostro sistema nervoso. Forse l'agente più importante della permeabilità « delle pareti cellulari alle sostanze trofiche, ed alla impermeabilità di esse a quelle « tossiche e nocive. Aggiunga che è bene tollerata sia per via ipodermica che ga- « strica e che molte volte ho visto possedere essa un potere sedativo nervino mi- « rabile ».

Questo quello ch'io dissi allora.

A parte taluni fatti sperimentali sulle cui considerazioni io, a distanza di tanto tempo in seguito a nuove esperienze eseguite al riguardo, dovrei portare qualche diverso avviso—specialmente in quanto riguarda la colesterina, non sugli uffici suoi ma piuttosto circa l'apprezzamento mio d'allora, con che io la ritenevo la ragione esclusiva dello ufficio antiemolitico del fegato—vi sono in cotesto breve riassunto, che ho riferito, chiaramente additate quelle concezioni che adombravano la portata delle funzioni del fegato nelle sue attività regolatrici della morfogenesi, dell'emopojesi, dell'emocitolisi, della difesa antiemolitica, e delle applicazioni terapiche dell'estratto epatico in queste svariate e molteplici contingenze morbose.

E questo, credo, *che fia suggel che... sganni* tutte quelle sottili cavillazioni curiali cui si sono abbandonati la maggior parte dei miei Colleghi nel compito di di-

mostrare, coi loro *distinguo*, che al postutto a me non dovrebbe spettare che il merito *generico* di aver suggerito per il primo la opoterapia epatica, senza averne additata però la precisa applicazione in specifiche forme morbose e particolarmente nelle anemie gravi a base emolitica.

*
* *

La terapia colla somministrazione del fegato, che va sotto il nome di Minot e Murphy—ma che dovrebbe chiamarsi di Whipple, dalle cui esperienze derivano quelle di costoro — non ha nulla che vedere con la mia. Whipple la suggerì prima dei suoi colleghi americani in animali resi anemici mercè ripetuti salassi, studiandosi di ricercare, nelle promiscue e svariate diete tentate, quale di esse meglio si prestasse ad essere più facilmente assimilabile e, per la ricchezza di ferro contenuta, più pronta ed efficace alle rigenerazioni del sangue. E finì col concludere che la sostanza epatica fosse la più indicata alla bisogna.

Minot e Murphy ne hanno estesa l'applicazione immediatamente dopo in talune forme disemiche con l'intendimento di fornire, anche qui, un'alimentazione più tollerata da cotesti pazienti gravati da penose difficoltà da parte dell'apparato digerente, ed infine nell'anemia perniciosa, intendendo col fegato di introdurre nell' organismo una materia necessaria per la formazione degli stromi globulari mancanti di essa in tale processo disemico.

Essi non diedero nessuna importanza all' emolisi — non la considerarono tampoco—alla quale invece conferirono grande valore le indagini di Morawitz, di Pappenheim, di Eppinger, di Jolly, di Aubertin, di Sonnenfeld, di Zoia, di Jungmann, Viola, Seyfarth, Weil, Zadet, Ponticacci, Della Volta, Introzzi, ecc.

Lasciamo da parte la concezione assai strana e peregrina della deficienza di cotesta sostanza stromatica—presunta arbitrariamente e poggiata soltanto su mere cervellotiche ipotesi architettate senza alcuna base scientifica e messe li per le esigenze di colmare delle lacune su di una comechesia razionale interpretazione patogenetica della affezione in offesa leggi ematologiche oramai indiscusse—ma basta l'altra concezione loro — socondo la quale l'emopoiesi del tipo preepatico, del cui ritorno si caratterizza così tipicamente la sindrome ematologica dell'anemia perniciosa progressiva, dipenderebbe da una inettitudine del midollo osseo alla maturazione delle emazie, al periodo epatico ed alla emopoiesi adulta — per comprendere che manca a codesti autori americani, una esatta informazione del come e del perchè si svolgano le differenti fasi emocitopoietiche, da quella embrionale poscia a quella fetale e finalmente a quella postnatale.

E passiamo oltre. Minot e Murphy attribuirono il miglioramento del quadro sanguigno ad una aumentata rigenerazione del sangue, ed in ciò io condivido fermamente le loro deduzioni; però, ed in questo è il loro errore, limitando essi il beneficio che l'anemia perniciosa ricava dalla opoterapia epatica soltanto a tale meccanismo, disconoscono alcuni fatti fondamentali, e cioè che la rapida scomparsa dal circolo dei globuli rossi nucleati, il permanere della loro assenza, ed il ritorno alla norma dei leucociti e delle piastrine durante l'epatodieta se coincidono colla diminuzione dell' anisocitosi e dei megalociti ipercromi, col progressivo proporzionato dileguarsi dei

tipi megalocitici con caratteri di immaturità (megaloblasti basofili, poli ed ortocromatici) coincidono del pari colla regressione dei sintomi da emolisi e l'aumento della resistenza globulare osmolitica. Ciò che può avere riflessi illustrativi alla patogenesi della specifica forma emopatica. Però anche al riguardo della interpretazione che detti AA. conferiscono al fenomeno della rigenerazione assai dissimile è il nostro giudizio. Poichè essi ritengono che l'aumento delle emazie granulo-filamentose, — i loro *reticolociti*—attraverso le quali si realizza il miglioramento della crasi sanguigna sia dovuto non come pensiamo noi, alla stimolazione dell'ormone epatico sui protoplasmi mieloidi esausti e paralizzati, ma, secondo essi, a stimoli che in quelle vece, di esaltare ad attività nuove l'organo emopoietico lo guidano piuttosto, fornendolo di una sostanza stromatica di cui è carente, alla maturazione dei megaloblasti che si trovano in detto organo medesimo. Occorre forse dimostrare come tutto ciò non sia esatto. ?

In conclusione, oltre al fatto bruto ed empirico del risultato terapico, in che io li avevo preceduti da oltre 30 anni, nulla rimane di ogni loro concezione dottrinale rivolta ad interpretare il meccanismo dell'azione svolta dall' intervento curativo ; nessuna investigazione clinica o sperimentale è intrapresa ad illustrare quell'insieme di condizioni particolari sindromatiche — diminuite resistenze osmolitiche delle emazie, aumentata capacità globulicida del siero, aumento del tasso delle emolisine ed esaltazione del processo emolitico inerente , depresse attività degli apparati e meccanismi di difesa, ecc.—e che potrebbero portare luce informativa preziosa nella intelligenza della natura patogenetica dell'affezione in causa.

Negli studi invece miei e dei miei allievi — Pirera, Goglia, La Franca, Chillà, Franco, Vasaturo, Fanelli, Stanganelli, ecc.—tutte le singole peculiarità dell'anemia perniciosa e di quelle perniciosiformi sono partitamente considerate ; logicamente, secondo il mio modo di vedere , interpretate ; e, senza nessuna ipotesi arbitraria, polarizzate a comprendere come il problema patogenetico fondamentale dipenda da una peculiare alterazione del fegato, sotto un triplice punto di vista : 1° da una diminuita attività eritropoietica del midollo in causa di una deficiente stimolazione di un ormone epatico, in quanto sono appunto le correlazioni tra fegato e midollo delle ossa (i fattori determinanti e regolatori della emopoiesi adulta) in tale anemia inceppate per una inettitudine alle normali attività citoformative dei protoplasmi midollari ; 2°, dal fatto che il fegato non funziona più come elemento di difesa della antiemolisi ; 3°, da quello finalmente, in causa del quale essendo venuto meno, esso organo, nei suoi processi regolatori e determinatori del passaggio dalla prima generazione alla seconda, (che appunto avviene col sorgere verso il terzo mese, dello abbozzo epatico) l'emopoiesi ritorna alla sua prima fase emoistioblastica.

Le quali tutte svariate e complesse anomalie , vogliono essere considerate connesse a processi che si svolgono e si esprimono per una tutta particolare meiopragia epatica, condizionata da una insufficiente differenziazione morfologica e funzionale, relativamente frequente, che predispone a tale affezione.

Con ciò non intendo in alcun modo diminuire la stima che il Minot ed il Murphy meritano per le loro larghe indagini nella ricchissima casistica da essi raccolta e studiata , nè la riconoscenza cui hanno diritto per aver reso così universal-

mente e rapidamente noto un prezioso metodo di terapia che sarebbe sicuramente continuato, senza il loro intervento, ad essere ignorato, come tale rimase per oltre quaranta anni.

La organizzazione e la diffusione della stampa scientifica e medica americana ha raggiunto il risultato di richiamare subito l'attenzione dei medici sul problema terapico delle anemie perniciose progressive, che era diggià risoluto, ma lasciato in completo oblio.

Per merito loro esso viene riesaminato e di ciò occorre esserne grati.

Colla somministrazione di fegato cotto agli infermi di sprue — affezione, come si sa, alquanto simile all'anemia perniciosa, ma sovratutto caratterizzata da gravi turbamenti e da condizioni funzionali molto difficili dell' apparato digerente — certamente essi conseguirono di proporre una dieta assai facile ad essere digerita e nel contempo ricca di ferro facilmente tollerabile. (In ciò non v'ha il più piccolo dubbio, li aveva preceduti il nostro illustre collega Prof. Marfori colle sue esperienze da tal punto di vista molto analoghe e condotte con indagini scientifiche e cliniche esattissime). Ma il metodo da me suggerito ed i criterj sperimentali che lo hanno inspirato sono così diversi — credo di averlo oramai a sazietà dimostrato — che solo una proterva volontà di negare per partito preso il vero può confondere le mie esperienze colle loro.

Mi è stato chiesto da altro O. perchè io somministri il fegato crudo e perchè abbia scelto il fegato di maiale.

In lunghe esperienze fatte nel mio Istituto confermate da altre più tardi eseguite per suo proprio conto dal Prof. Terni, ho dovuto convincermi che la cottura — come del resto ogni manipolazione di laboratorio — altera intensamente l'efficacia del preparato, a tal punto che io ed i miei collaboratori non sappiamo darci conto dei risultati così rimarchevoli ottenuti e pubblicati da quanti sperimentarono col fegato cotto o con estratti sottoposti a trattamenti chimici.

La opoterapia epatica agisce in particolar modo — come ho finito di dire poco anzi — mercè due azioni: una verosimilmente legata ad influssi ormonici che legano la funzione emocitostimolante del fegato a quella emocitopoietica del midollo osseo, l' altra alla difesa antiemolitica dell' organo di fronte alle emolisine circolanti nel sangue. Basta considerare come questi processi, specie quello della elaborazione delle antiemolisine e la loro natura delicatissima, siano sensibili alle alte temperature, per comprendere il nostro scetticismo nella efficacia della dieta epatica con fegato cotto di fronte alla terapia contro i processi emolitici e specialmente contro l'anemia di Biermer.

In quanto poi alla scelta del fegato di maiale, valgono le seguenti considerazioni: *a*) perchè questo animale ha la superiorità di fronte agli altri nella rapidità della riparazione del sangue dopo il salasso; *b*) sottrazione che esso può tollerare anco quando sia spinta a proporzioni che gli altri animali non sopporterebbero; *c*) per le proporzioni del suo fegato in rapporto alla massa; *d)* per la suscettibilità del suo spiccato ulteriore ingrandimento in seguito alle sottrazioni di sangue; *e*) per la iperglobulia normale della sua crasi; *f*) per la ricchezza dell'apparato linfatico e

reticolo endotelio; *g*) la sua rimarchevole tolleranza ai veleni emopoietici; *h*) per l'alto tasso delle antiemolisine circolanti. Tutti questi criteri mi sembrano più che sufficienti a comprendere la ragione della preferenza.

Si tenga inoltre conto che il siero di sangue di majale è ricchissimo di ormoni parasimpatici, di talchè l'applicazione del trattamento epatico trova nelle sindromi legate a disarmonia dei sistemi vegetativi--vuoi in relazione a stati avagici, vuoi in casi di esuberanze funzionali degli apparati catagenetici — un altro largo campo di proficui risultati.

Ringrazio profondamente il Prof. Terni delle sue autorevoli parole, mentre desidero che egli ringrazi a nome mio i suoi valorosi collaboratori dell'Ist. Sieroterapico Nazionale per le numerose esperienze di controllo che essi accettarono di eseguire a fianco delle nostre; e cosi del pari mi è grato rivolgere azioni di grazie all'illustre mio Collega ed amico il Prof. De Blasi, Direttore dell'Istituto d'Igiene della Università di Napoli per l'alta collaborazione concessaci nello studio dei processi emolitici ed antiemolitici ove gli è universalmente riconosciuta particolare competenza ed al valoroso collega Prof. Zibordi, Direttore della Clinica Veterinaria, per le indagini sulla crasi sanguigna normale del majale eseguite dietro mie indicazioni.

*
* *

Si è chiesto: quale è, in fondo, la fisionomia clinica della anemia perniciosa progressiva, ond'essa si differenzia sostanzialmente per i suoi caratteri ematici specifici dai processi anemici a forme anco gravissime? Quale è la ragione principale della sua perniciosità? Quale la sua patogenesi?

Rispondo a queste tre domande nel modo più rapido e breve, ma quanto sarà sufficiente per occorrerci a chiarire cotesti problemi e la ragione delle nostre divergenze con le concezioni e le interpretazioni degli AA. americani, su cui ho già espresso qualchegiudizio.

I caratteri ematici specifici sono costituiti dalla presenza in circolo di megaloblasti e megalociti, dalla ipercromia di essi elementi, dalla poichilocitosi, anisocromia ed anisocitosi, dalla piastrinopenia e dalla leucopenia con linfocitosi relativa; oltre a ciò, finalmente, da alcuni altri sintomi comuni a svariate affezioni ematiche a base emolitica: e cioè dalla capacità globulicida del siero del sangue, della diminuita resistenza osmolitica delle emazie, dalla reazione di H. v. d. Berg del siero, dell'urobilina delle urine.

La natura della sua perniciosità è data dalla ricchezza di quelli elementi, che appartenendo ad una fase di vita embrionale, e quindi inadatti all'alta e complessa funzione della emazia nelle necessità vitali dell'organismo adulto, sono perciò in uno stato di spiccato inferiorità di fronte all'alto compito, ed inoltre fatalmente destinati alla rapida dissoluzione; onde progressivamente si accentuano i segni di quella emolisi che in taluni casi può anche precedere le altre manifestazioni morbose.

Per comprendere il processo patologico che caratterizza cotesta situazione occorre aver presente come si svolga l'ematopojesi nelle primissime fasi embrionali a

differenza del periodo post-epatico fetale e di quello adulto; lo che gioverà a comprendere di subito la caratteristica istologica specifica dell'anemia di Biermer, la quale devesi intendere non siccome un'affezione a carico del tessuto mieloide—antica concezione mielotossica di Ehrlich, di Naegeli, di Lazarus, rimessa in onore da Minot e Murphy — ma (per la ragione appunto dell' abbondanza degli elementi ematici pocanzi ricordati) del tessuto istiocitario pre-midollare, il quale, diffuso nel midollo osseo, nel fegato, nella milza ecc., avendo assunto un predominio quasi assoluto sulle attività e funzioni degli organi emocitopojetici , paralizzati nella loro attività citoformativa cui è affidata la funzione ematogena nello stato adulto , conforma dei caratteri ematici che gli son propri la essenza della malattia.

Presso l'embrione di coniglio di 7 giorni, a livello della linea primitiva, là dove andranno a sorgere le isole sanguigne , il mesoblasta periferico si compone di cellule allungate polimorfe lassamente riunite e probabilmente mobili; alcune ore dopo comincia ad affacciarsi il primo inizio di isole sanguigne, giacchè un gruppo di cellule fusiformi si agglomera , mentre altre prendono una forma piuttosto arrotondata. Alcune di esse subiscono in seguito un' ulteriore differenziazione, assumendo l' aspetto di cellule endoteliali e finiscono per costituire intorno all' isola un rivestimento continuo. Frattanto si scava un lume al centro dell' isolotto nel quale si internano delle cellule fattesi globose e staccatesi dal gruppo. Queste cellule sanguigne primitive sono prive di emoglobina , presentano un nucleo più o meno sferico e voluminoso , contenente uno o più nucleoli , un protoplasma basofilo , e mentre possono , come abbiamo visto , continuare a derivare dalle cellule endoteliali originatesi dagli elementi mesoblastici polivalenti o direttamente ancora da coteste cellule polimorfe mesoblastiche, si moltiplicano più specialmente per cariocinesi.

Perciò *cellule sanguigne* propriamente dette; *cellule endoteliali delle pareti dei capillari ; cellule connettive*, hanno, un'origine comune : *le cellule mesenchimali.*

Da queste primitive cellule mesenchimali si individualizza adunque la primitiva cellula del sangue endotelioide, polimorfa, migrante, con protoplasma spesso vacuolizzato , da principio lievemente basofilo, a contorno più o meno irregolare, con fenomeni di clasmatosi, senza filamenti e granuli azzurrofili, con nucleo a spugna e nucleolato, forma di passaggio ai promegaloblasti, megaloblasti, megalociti.

Coll'individuarsi, dopo il secondo mese della vita intrauterina, col primo abbozzo epatico degli apparati ematopojetici specifici, la funzione emoformativa passa dai connettivi istiocitarj ai parenchimi specifici. Onde i megalociti embrionali vanno scomparendo dal circolo sanguigno per essere sostituiti dagli eritrociti maturi ; dapprima dagli eritroblasti derivati esclusivamente dal tessuto connettivo extravasale (fegato), poscia dagli eritroblasti del midollo osseo nel periodo midollare. Non vi ha, occorre bene insistere su ciò, nessun punto di contatto , nè di passaggio , nè di correlazione , nè tanto meno di diretta maturazione progressiva — o , viceversa di processo involutivo e degenerativo -- fra il megalocita embrionale e l'eritrocito , fra il prodotto del tessuto diffuso emoistioblastico — del tessuto ematico cioè della fase preepatica e pre-midollare della vita embrionale—e quello dell'organo mieloide parenchimale dello stato adulto.

Quindi la supposizione che i risultati favorevoli della terapia epatica nella anemia perniciosa possano essere il portato di una perfezione dell'elemento ematico che mercè quella esso raggiunge, come l'altra concezione che la megaloblastosi e la megalocitosi siano dovute alla carenza di una sostanza che venga a mancare nel midollo osseo, indispensabile alla conformazione stromatica dell'eritrocito maturo, rappresentano espressioni vuote di ogni significato, assolutamente arbitrarie, non appropriate e non rispondenti alle moderne concezioni ematologiche.

Ci resta ora o rispondere alla terza domanda: in che, voglio dire, consista, secondo il nostro modo di vedere, l'essenza patogenetica della malattia.

Ma p ima di tutto, un rapido cenno alle ipotesi ventilate al riguardo e che sono le più ricordate.

L'anemia perniciosa Addison-Biermer-Ehrlich sarebbe da attribuirsi:

1) a fattori intestinali dipendenti da processi di autointossicazione (talvolta infezioni) consecutiva alle modificazioni chimiche ed anatomiche della mucosa gastro-intestinale (Hunter, Grawitz);

2) ad un processo mielotossico primitivo in cui le manifestazioni emolitiche non sarebbero che secondarie e dipendenti (Ehrlich, Naegeli);

3) ad un processo emolitico ed emotossico primitivo nel quale le alterazioni istologiche del midollo osseo sono da ascriversi a fenomeni reattivi secondari, espressione di uno sforzo dell'organismo a compensare la grave dissoluzione del sangue (Lazarus);

4) ad una alterazione primitiva emotossica del sangue (Morawitz);

5) ad una prevalente alterazione emocitolitica del sangue (Pappenheim, Zoja, Jungmann, Jolly, Weill, Leitner, Türk, Aubertin, Sonnenfeld, Seyfarth, Ponticaccia, Campanacci, dalla Volta, Introzzi);

6) ai lipoidi emolitici di provenienza dal botriocefalo, che sarebbe l'agente parassitario emotossico più costante dell'affezione (Morgenroth e Reichert, Faust e Tallquist);

7) ad una lesione del tessuto emoistioblastico pre-epatico (megaloblastico e megalocitico) e forsanco ad una mielosi eritremica megaloblastica. In altre parole l'a. p. p. sarebbe una malattia estesa in modo sistematico a tutto quanto il tessuto emopojetico diffuso od emoistioblastico, mentre i parenchimi sarebbero lesi in via del tutto secondaria. Le anemie a tipo pernicioso sa ebbero da considerarsi quindi delle malattie sistematiche del tessuto emopojetico, le quali, per azioni tossiche o tossinfettive note ed ignote primitivamente agenti sugli emoistioblasti clasmatocitoidi, ne paralizzano in parte la loro evoluzione leucopojetica e piastrinopojetica — indi la leucopenia e la piastrinopenia — la loro funzione normoeritropojetica—quindi una normo-oligoemia in parte non da emolisi — e li orientano, come avviene nelle prime fasi della vita embrionale, verso la formazione dei primitivi eritroblasti o megaloblasti (Ferrata, Micheli e Guglielmo);

8) ad una iperattività emocitolitica della milza ed in genere del sistema reticolo-endotelio (Eppinger e la Scuola di Vienna);

9) a fattori cooperanti d'idiosincrasia e di predisposizione in rapporto all'età,

alla nutrizione ed a condizioni costituzionali dell'infermo (Mongenroth e Revichert, Eppinger, Weinberg, Schaumann, Gilbert e Weill; in parte, però con alcune riserve, anche il Ceconi);

10) a deficiente sostanza stromatica del midollo osseo nella maturazione dei propri megaloblasti e megalociti (Whipple, Minot e Murphy);

11) ad una avitaminosi (Simmunds);

12) ad un conflitto tra funzionalità epatica e formazione megaloblastica (Introzzi).

Queste sono le dottrine patogenetiche più di frequente citate e colle quali i singoli AA. hanno tentato di dar ragione del complesso quadro dell'anemia di Biermer, polarizzate ad interpretare i caratteri di essa ed i sintomi, che, a seconda degli AA., sembrarono costituire la causa fondamentale. Sono, come ognun vede, dottrine meramente unilaterali e fra le quali indarno si cerca quella interpretazione vasta e comprensiva che, in una formula sintetica, spieghi in egual modo tutti i caratteri morbosi che costituiscono l'essenza dell'affezione. Non è qui il caso che io imprenda la discussione sopra ciascuna; lo farò nella pubblicazione, che intendo dedicare allo studio di questa malattia e nella quale sarà resa notizia di tutti i documenti delle nostre indagini cliniche e sperimentali.

Del resto potrebbero bastare poche considerazioni per convincere come sia fragile il sostegno di coteste concezioni.

Teoria emolitica. — Sì certo; che il processo emolitico, esaltato oltre le proporzioni con che allo stato normale risponde agli uffici delle cateresi, sia alla base della anemia perniciosa devesi concedere da ognuno che abbia seguìto con studiosa attenzione l'evolversi del quadro morboso; ma se necessario è l'ammetterlo, del pari vuolsi convincere come da sè solo non sia sufficiente al determinismo di tutti i vari e complessi fattori e segni della particolare sindrome.

T. della insufficienza citoformativa mieloide. — Altrettanto dicasi delle alterazioni del midollo, nelle sue funzione emopoietiche — iperattive dapprima, poi caratterizzate da stanchezza, da esaurimento, da paralisi — chiare ad interpretarsene la ragione e modalità in quanto tali conseguenze si appalesano in ogni avvenimento che induca una grave continuata distruzione del sangue.

Ma nell' a. p. p. vi è qualche cosa di più di un processo emolitico e di uno stato di inferiorità funzionale grave del midollo osseo e che non attende lo stabilirsi di una profonda deglobulizzazione per entrare in iscena, poichè, già lo dicemmo, ne può essere precoce la comparsa, che, in taluni casi, per quanto molto rari, perfino anticipa il profondo perturbamento emolitico, e cioè la megalocitosi ipercroma.

T. mielotossica primitiva. — La concezione poi che assume come suo punto di sostegno la ipotesi, suffragata da dati sperimentali di indiscutibile valore, di una azione mielotossica primitiva (meglio e più corretto dovrebbe dirsi *azione mielotossica consociata e contemporanea ad altri fattori convergenti*) non può essere revocata in dubbio. Ma se essa spiega la rapida decadenza dei protoplasmi deputati alla emopoiesi, la ipocitemia progressiva incalzante, la diminuita resistenza globulare, la emocitolisi, la

leucopenia e piastronopenia, è povera di argomenti quando da ciò pretende elevarsi a dar ragione di tutti gli altri caratteri della particolare emopatia.

T. dello sforzo citoevolutivo compensativo. — L' assumere — secondo intende quest'altra teoria—che il midollo megaloblastico con la sua rigenerazione megalocitica sia la espressione di tale stato di esaurimento e indice significativo di uno sforzo cito-formativo rivolto al fine di compensare la profonda dissoluzione del sangue (onde, l'equazione di taluni: che ad una deglobulizzazione di media entità l'organismo risponde con una normoeritroblastosi e ad una grave con megaloeritroblastosi) è asseverazione affatto arbitraria, fuori di ogni savio regime di criterio scientifico, e tolta di peso da quei vieti finalismi di pretta marca Sthaliana che sono da respingere fra i ferrivecchi del passato e che tanto danno congiurarono al progresso della nostra scienza.

Si oppongono contro questa dottrina due semplici considerazioni: 1) che se così fosse dovrebbero trovarsi in circolo del pari megaloblasti e megalociti in tutti i casi di gravissime anemie secondarie, ciò che non è; 2) che in molte forme di anemie perniciose, quando ancora i processi emolitici non hanno raggiunto una spiccata entità, già fin d'allora, allorchè la sindrome chiaramente è improntata al classico tipo pernicioso, si constatano evidenti — come accennavamo poc' anzi—i caratteri ematici che le son proprii che, seguendo l'evoluzione del processo morboso, meglio si constateranno affermarsi nella caratteristica entità.

T. della lesione primitiva del tessuto emoistioblastico. — Più suggestiva per il suo facile e sbrigativo semplicismo è l' ipotesi che pone la patogenesi a carico di un processo protopatico irritativo da parte del *quid* tossico sul tessuto istioide, con che — consentita tale eventualità — tutto andrebbe *deplano* ed ogni cosa spiegata. Però nè questo *quid* così di azione particolarmente elettiva è stato individuato, nè è data alcuna spiegazione circa la prerogativa del tessuto emoistioblastico ad essere così protopaticamen e e gravemente colpito dalla gravissima e progressiva deglobulizzazione. Qui non si tratta soltanto dell'intervento di fattori stimolanti il tessuto emoistioblastico come fonte del quadro morboso, sibbene di una assai complessa affezione in cui si integrano quattro processi i quali, tutt'altro che di indole contingente, statuiscono insieme i caratteri della perniciosità: *a)* una vera sostituzione dei connettivi ai parenchimi emopoietici normali, tal quale come può essere comparato alla fase preepatica e premidollare, cioè alla fase emopoietica embrionale; *b)* una profonda diminuzione della attività citoformativa di essi parenchimi, corrispondentemente allo stato sano ed adulto; *c)* una spiccata diminuzione della resistenza globulare ed una intensa emocitolisi; *d)* una esaltata capacità globulicida del siero di sangue (iso-auto-eterolisine). Se la malattia si limitasse, come da tali AA. vien prospettata, ad un perturbamento a carico del tessuto emoistioblastico diffuso, all' obbiezione che tal presunta patogenesi, oltre che riposare sopra una concezione finora arbitraria, non risolve il determinismo degli altri sintomi clinici, non si saprebbe adeguatamente rispondere.

T. delle avitaminosi; T. della iperattività del reticolo endotelio; T. della maturazione evolutiva dei megaloblasti del midollo in normoeritroblasti. — E

mi taccio dal discutere la teoria dell' avitaminosi, quella della iperattività delle funzioni emocitolitiche del reticolo endotelio, oramai superate dalla critica, e così della peregrina ipotesi patogenetica di Minot e Murphy, i quali, mentre non si occupano affatto del processo emolitico come non ne esistesse tampoco il problema o non meritasse alcuna considerazione ed ignorano che l' a. p. p. vuole essere interpretata non con una malattia del midollo osseo, ma di una affezione sintomaticamente caratterizzata da manifestazioni rivelatrici di un ritorno alla pristina funzione embrionale del tessuto istiocitario diffuso nel midollo osseo, nella milza, nel fegato, e fors' anco nelle glandole lintatiche — ammettono la esistenza di megaloblasti nel midollo osseo (che si sa non trovansi mai in condizioni normali negli organi ematopoietici e soltanto nelle prime fasi della vita embrionale quando il midollo osseo non esiste e la funzione emopoietica è affidata ad un tessuto istioide diffuso) alla cui impedita maturazione per deficienza di sostanza stromatica, ritengono doversi attribuire la presenza di megaloblasti e megalociti nel sangue circolante.

T. dell' antagonismo fra funzionalità epatica e formazione megaloblastica. — Un'altra veramente strana teoria finalmente, si è quella che invoca a spiegazione della grave anomalia della funzione eritropoietica, del ritorno cioè degli elementi embrionali nella fase adulta della vita, ove essi rappresentano un grave anacronismo — lo che per lo appunto caratterizza la specificità istologica della particolare emopatia — un preteso conflitto di antagonismo fra detto tessuto ed il fegato, desunto dalla efficacia rapida del trattamento opoterapico e che si poggia sul fatto che colla comparsa dell'abbozzo di tale glandula la ematopoiesi trapassa dal periodo embrionale preepatico a quello fetale posteepatico e midollare, comechè il succedersi, negli avvenimenti della maturazione evolutiva dell' ontogenesi e che rappresentano una progressiva differenzazione dei tessuti e degli apparati verso potenzialità fisiologiche superiori—consona allo sviluppo sempre più vasto e complesso della economia verso il suo assestamento definitivo, secondato dall' intrecciarsi e connettersi dei provvidi consensi delle correlazioni dell'intiera organizzazione — fosse il portato, dei contrasti in formale opposizione fra loro. La Natura si sarebbe divertita, adunque, a crearsi degli antagonismi che non servirebbero ad altro che ad usurare energie, rivolti, come se ne dovrebbe dedurre, invece che ad attenuare ed arginare gli eventuali perturbamenti nelle funzioni della vita, a complicare coi loro conflitti i quadri morbosi!

Occorre che su questa teoria—venuta ultima, e che fu modellata su quella che io espressi pel primo, allorchè mi studiai interpretare la a. p. p. come una sindrome regolata da un particolare stato mejopragico della correlazione dell'apparato emocitopoietico (fegato-midollo delle ossa) — io dica alquanto parole, non solo per chiaramente assodare come fra la mia concezione e quest'ultima non vi sia nulla di comune; ma per dimostrarne la insostenibilità.

La differenziazione evolutiva—quale si realizza lunghesso l'evolversi progressivo ed ordinato della ontogenesi anatomo-funzionale di una unità fisiologica—non deve interpretarsi come una scissione completa e definitiva di capacità e di attitudini da parte dell'elemento che si avvia verso la sua individualizzazione ognora più specifica, ma piuttosto, di fronte al complicarsi dei compiti di lavoro, economia nel ciclo delle energie

chimiche, selezione utilitaria ed armonia logica di tutte le parti. Lorchè l'elemento differenziato — ossia ulteriormente e più compiutamente evolutosi nella più spiccata complicazione strutturale — viene colpito da avarie che lo logorano e lo degradano (e ciò tanto più quanto la individualità è maggiormente elevata nella gerarchia fisiologica), l'elemento embrionale—nel quale non vengono mai abolite quelle capacità plastiche e reattive che costituiscono il retaggio delle pristine proprietà formatrici funzionali e nelle quali si affacciarono prime le leggi della esistenza, e rappresentano la matrice donde si lievitò ogni impulso di sviluppo di organizzazione in uno sforzo fisiologico riparatore—risorge e ritorna a riprendere quelle attività formative e quelle funzioni che realizzano e condizionano un processo di vera compensazione fisiologica. Vorrà taluno, per avventura, accusarci di voler con tali termini invocare una concezione teleologica? Non a noi, in verità, possono muoversi tali appunti, poichè sempre oppugnammo la tendenza a cercare in consimili ragionamenti la interpretazione dei problemi biologici; però, pur decisamente alieni da queste dottrine nel vieto senso con che spesso se ne fece abuso, noi riteniamo che esse possano invocarsi come un teleologismo naturalistico, in quanto esso deriva dalle ragioni primordiali stesse della materia, dalla cellula primitiva fecondata e rimasta non evoluta e che contiene in sè potenzialmente fuse tutte le forme delle attività organiche quali si estrinsecarono dagli elementi separatisi dallo stesso ceppo e che si adattarono al corso delle progressive specificazioni evolutive imposte dalle leggi di lavoro.

Quanto più la cellula si differenzia e le sue attività si elevano ad uffici più nobili e specifici, di tanto le virtù plastiche ed il vigor formativo si indeboliscono di fronte agli stimoli che la sovraeccitano od alle azioni morbose che vi inducono fenomeni di stanchezza o processi irritativi; essa allora si lascia facilmente soverchiare dagli elementi connettivali di prima formazione—sempre giovani, sempre pronti alla esuberanza ed alla invadenza – e che rappresentano il vecchio ceppo da cui la ulteriore organizzazione si è staccata per impulso di sviluppo evolutivo a forme ad attività vitali più elevate. È legge fondamentale; e gli esempi abbondano e particolarmente nell'ambito della patologia renale più di soventi ricca di analogie adattabili al caso.

Il connettivo coi suoi vasi, colle sue linfe nutritizie, colle ampie vie di comunicazione, colla reattività sempre pronta, sempre fervida è di tutto l'organismo sì il sostegno anatomico, ma più ancora quello fisiologico, essendo esso la matrice comune da cui sono originate e dove—« sintesi vitale unitaria di tutte le parti », accettando una espressione di Voronoff; « sintesi di tutte le sensibilità vaghe ed incoscienti della materia vivente », secondo quella di Le Dantec—in fondo si conservano le primitive e le rudimentali attività biologiche.

Dall'epitelio di rivestimento alle forme inferiori dell' epitelio glandulare, su su all'epitelio renale ed epatico, alla cellula nervosa e cerebrale, man mano che, per progressive specificazioni e differenziazioni, l'elemento acquista forme superiori corrispondenti ad organizzazioni strutturali più complesse, funzioni più specifiche e particolari, uffici ed attitudini più elaborate, tanto più delicate e meno facili si fanno

le attività plastiche e tanto più pronti, profondi e gravi i processi reattivi a carattere degenerativo.

Onde può dirsi che ogni stimolo, che per la sua particolare natura ed indole, svolga una capacità speciale ostile all' attività naturale dell' epitelio, costituisce nel contempo un impulso morboso eccitatore che sollecita automaticamente la reazione connettivale.

Tessuto non differenziato e non specifico, conserva della vita embrionale quelle energie formative intrinseche rimaste latenti che organizzarono l'economia e che rappresentano vere disponibilità di forze ; da ciò la prontezza delle sue reazioni ; gli adattamenti multiformi e meravigliosi; le naturali, preziose resistenze che rimangono come riserve della difesa di tutto l' organismo. Ma però , in rapporto delle sue funzioni ben confinate e discrete, la sua proliferazione è disordinata e non è organizzante, poichè gli elementi che nei suoi slanci di vigore formativo, non più adatti alle condizioni speciali del diverso ambiente e della diversa costituzione dell'economia, sono facilmente caduchi, nella imperfezione primitiva deboli e fragili. Onde dall'una parte il breve ciclo della loro vita condannata alla rapida fase involutiva, di tanto, quanto più essi vengono a trovarsi per anomali anacronismi—in causa di fattori ereditarii e vicessitudini di condizioni genotipiche ambientali—nell'ambito di un edificio sistematosi nel complicato tessuto di elaborate coordinazioni, di vaste, saldamente cimentate elaborate correlazioni, di consensi coerenti e sinergici di tutti gli apparati e meccanismi di lavoro ; dall' altra, il danno che la economia risente per quanto si risuscita nella sua trama di transitorio, di precario, di inadatto alla vita, di vecchi sostrati oramai seppelliti, per quanto si affaccia a rivivere di vecchio , e perciò per quanto trasporta di inadatto, di ostile ad ogni spinta evolutiva ulteriore. Non conflitti, perciò, di antagonismi di qualsivoglia natura fra apparati che rappresentano periodi di differenti sviluppi ontogenetici dell'organo e che ne segnano le sue tappe evolutive, caratterizzate da differenze strutturali connesse a corrispondenti variazioni nelle attività specifiche; i quali apparati, per comune legge, in condizioni patologiche, perdono le loro caratteristiche di differenziazione tendendo sempre più le loro funzioni ad una semplificazione, ad un ritorno embrionale.

Nessuna adunque di queste teorie è sufficiente a dare la spiegazione patogenetica della affezione e le interpretazioni dei suoi segni più importanti.

Tale potrebbe ritenersi quella soltanto che fosse capace di fornire la spiegazione : 1) della predisposizione individuale e familiare degli ammalati di anemia perniciosa , lo che si viene ammettendo generalmente ; anche, « bon gré, mal gré » dai più cocciuti, per partito preso, oppositori, delle dottrine costituzionalistiche ; 2) delle capacità altamente emolizzanti *in vitro* del siero di sangue di questi ammalati sui globuli rossi propri e su quelli di individui sani e dei sintomi clinici di uno stato emolitico presentati già fin dal primo determinarsi del morbo come uno dei sintomi precoci negli individui colpiti da esso ; 3) della deficiente attività emocitopoietica del midollo delle ossa e della alterata struttura midollare propria delle condizioni normali venendo il midollo sostituito in gran parte da un tessuto emoistioblastico, perciò tutto ridotto ad un tessuto ematico perfettamente identico a quello

delle prime fasi della vita embrionale (3-4 mese); 4) della comparsa in circolo e del loro progressivo aumento, di macrociti e microciti (anisocitosi), della ipercromia proporzionale all'aggravarsi del morbo; 5) della leucopenia e della piastrinopenia, espressioni della deficiente evoluzione leucopoietica e piastrinopoietica degli emoistioblasti clasmacitoidi; 6) finalmente della rapida e sorprendente azione riparatrice su tali alterazioni della crasi, operata dalla opoterapia epatica ed iniziantesi già dai primi momenti di essa.

Ora sembra a noi che soltanto la ipotesi nostra, più sopra enunciata — e cui ci condussero; *a*) lo studio sulla emopoiesi nella filogenesi come nell' evolversi di essa nelle fasi lungesso il loro succedersi della maturazione ontogenetica dell' essere; *b*) le lunghe indagini sperimentali sull' influsso emocitopoietogeno del fegato sul midollo delle ossa; *c*) le esperienze sul meccanismo dell'eritrolisi normale e patologica *d*) nonchè quelle sulla importanza del fegato nella difesa antieritrolitica confortate tutte dall'argomento cruciale della opoterapia epatica — abbia la capacità di rispondere adeguatamente alle anzidette esigenze. Intesa così l' anemia perniciosa progressiva come una protopatica alterazione, indubbiamente di origine tossica, degli alti uffici del fegato nel regolare la costituzione della crasi, resta anche non soltanto interpretata la nostra concezione terapica e quella patogenetica dell'affezione, ma anche il perché sì svariate contingenze etiologiche, tutte a carattere epatotossico, favorite da fattori costituzionali, possano concludere verso una sindrome ematica uniforme quale nessun'altra sindrome morbosa presenta in modo così caratteristico e specifico.

La quale — e così sono giunto alla mia conclusione—secondo il nostro modesto avviso, dovrebbe considerarsi come la risultante di una primitiva profonda alterazione degli apparati ematopoietici che si vennero maturando nello sviluppo dell' evoluzione ontogenetica e specialmente del sistema epato-mieloide—che è quello che nella organizzazione della vita dopo la fase embrionale assume l' ufficio della attività emoformativa—e nel quale, per condizioni di debolezza costituzionale e funzionale e di inferiorità evolutiva fisiologica da parte del fegato da tal punto di vista — cioè delle sue funzioni regolatrici dalla crasi — l' individuo presenta una innata predisposizione a sue alterazioni mejopragiche.

Considerando le correlazioni emocitopojetogene ormonali del fegato e del midollo delle ossa quali si organizzano via via che dal secondo mese la conformazione dell' essere avanza, nel sempre più complicarsi dell'economia, verso la sua statica adulta, nella quale tal apparato raggiunge la sua definitiva sistemazione e la capacità della glandula quella della difesa antiemolitica, agevole ne viene il comprendere come la decadenza del vasto apparato emopoietico adulto, considerato nella sua trama unitaria, si colleghi ad una imperfezione nelle attività normoblastiche del midollo ed a quei segni che rivelano una esaltata emocitolisi; donde il ritorno, ciò che è una legge fondamentale biologica, alle primitive attività embrionali rimastelatenti ed in riposo ma sempre vive in potenza.

Gli effetti della opoterapia epatica documentano come cotesta concezione sia atta a spiegare; *a*) tutti i particolari nosologici del complesso sindromatico; *b*) a dare ragione delle predisposizioni costituzionali nonchè del frequente riscontrarsi della ma-

lattia con caratteri familiari; *c*) ad interpretare le riprese attività citoformative dei parenchimi fino allora paralizzati e sostituiti dalle prevalenze dei connettivi; *d*) il contemporaneo, progressivo modificarsi della capacità emocitolitica del siero; *e*) finalmente—fatto che si realizza spesso prima ancora delle modificazioni così sorprendenti della crasi—il migliorato senso della cenestesi; *f*) il normalizzarsi progressivo delle condizioni dell' apparato digerente, nell' appetito che ritorna, nella assimilazione nutritizia più facile e più regolare; *g*) nella riconquista delle forze.

*
* *

Ed eccomi ora ad aggiungere alcune poche parole di commento ai risultati riferiti dal Prof. Stanganelli nei casi da lui studiati, riflettenti molteplici e svariate emopatie (anemie perniciose, perniciosiformi, anemie comuni secondarie, sindromi emolitiche) nelle affezioni del sistema vegetativo e nella tubercolosi polmonare mercè somministrazione di duecento a trecento grammi al giorno di polpa di fegato crudo di maiale; ed a quelli riferiti dai Prof. Landolfi e Lauri nelle loro esperienze cliniche sul trattamento a base epatopoterapico della clorosi semplice, della clorosi tiroidea ed in quella più spiccatamente complicata da sintomi eccito-catabolici.

Gli è un fatto universalmente noto come—mentre fino al periodo prepubere la economia, impegnata ad assicurare la statica dell' evolventesi edificio, è tutta permeata da stimoli ed impulsi anabolici ed anagenetici, che si elaborano dai numerosi focolai parasimpatici, in fervida ed attiva prevalente funzione su quegli ortosimpatici—raggiunto il periodo pubere, in cui lo sviluppo e l'organizzazione delle parti appaiono ormai assestati, entrino in iscena ad assumere e completare la funzione morfologica dei tessuti e la specificazione dei compiti funzionali con prevalente attività e con più risolute direttive gli apparecchi in correlazione col sistema ortosimpatico, laddove quelli in relazione con le attività anaboliche vanno subendo pari passo una progressiva involuzione od una posizione gerarchica subordinata.

Pare che la economia — tutta polarizzata ed orientata a codesta progressiva differenziazione morfologica, alla stimolazione delle attività disintegrative, al consumo ed alla liberazione della energia, alle più intime correlazioni dell'essere con l'ambiente esterno—promuova ogni impulso a rendere più sensibili quegli apparati e quei meccanismi che avviano l'individuo ad un più alto ritmo di attività e di capacità vitale: onde i tessuti linfatici ed interstiziali, il reticolo endotelio, il timo, le paratiroidi ecc., nel giuoco dei conflitti con quelli ortosimpatici, limitansi esclusivamente a quegli atteggiamenti che volgono a beneficio dei processi anabolici fondamentali dell'economia e ad inibire soltanto le esaltate prevalenze delle iperattività catogenetiche. Di tal che, mentre nel correggere l'esagerato sviluppo dell'organizzazione parasimpatica, nel periodo della maturazione evolutiva dell'essere, per restituirla a più armonico rapporto col sistema ortosimpatico catagenetico, noi abbiamo a dovizia nel trattamento opoterapico, disponibilità di ormoni eccitatori disintegrativi, capaci di regolare il sistema parasimpatico, correggerne le esuberanze ed ordinare i sistemi neuro-vegetativi verso una

organizzazione più equilibrata e meglio proporzionata—come sono quelli che ci fornisce la tiroide, la neuro-ipofisi, il surrene, ecc. — nelle organizzazioni invece, perturbate da incongrue esuberanze degli apparati ortosimpatici, noi siamo sprovvisti di simili mezzi correttivi, essendo insufficiente l'applicazione dei preparati ormonici tratti dalle glandole ad attività anaboliche, poc'anzi ricordate (glandole linfatiche, timo, paratiroide cortico-surrenale).

Uno solo ne resta che può rispondere alla bisogna: l'ormone epatico. Il quale non solo risponde come eccitatore degli apparati anabolici e moderatore di quelli catabolici — tanto meglio quanto più (come avviene molto di frequente) le nevrosi catagenetiche trovano predisposizione al loro determinarsi nella particolare caratteristica ectipia morfologica, la quale nel suo tipo iperevoluto, microsplancnico, longilineo, è regolata da ipoplasia del fegato — ma ha altresì nella peculiare conformazione costitutiva dell'individuo sì alte influenze.

Questo spiega, confermando i risultati felici che ne ha avuto il Landolfi, perchè la somministrazione del fegato, associata a quella degli estratti genitalici, infreni gli esagerati fervori del ricambio basale, modifiehi il sustrato delle sindromi clorotiche, di quelle ipertiroidee basedowiane, come del pari—giusta quanto hanno riscontrato Nalin, Baldi, Chillà, Ranieri, Orefice, ed altri, ai quali si aggiunge ora il Prof. Stanganelli nei suoi studi in molti infermi di tubercolosi — abbia influenze (lo che avviene molto di frequente) così rimarchevoli nel modificare le caratteristiche del metabolismo organico degli infermi di tale affezioni e riesca in moltissimi casi, secondo hanno constatato eziando altre indagini sperimentali e cliniche che si stanno eseguendo nel mio Istituto, sotto la direzione del prof. Pizzini e per molti punti analoghe a quelle di Gérard e Lemoine di Lilla, mercè lo studio dell'azione della colesterina — a modificare profondamente il veleno tubercolare e ad arrestare l'evoluzione del processo morboso.